

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N°

THÈSE

POUR LE

156

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Denise-Thérèse FAUVERT, née GRÉGORY

Née le 29 juin 1914 à Sheffield (Angleterre)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

24 JUIN 1942

Présentée et soutenue publiquement le 1942

LE CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ

TEST D'INSUFFISANCE CELLULAIRE DU FOIE

Président : M. ABRAMI, Professeur

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir - Delavigne
PARIS
1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **FAUVERT.**

Prénoms : **Denise-Thérèse.**

Nom de Jeune Fille : **GRÉGORY.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

**FAUVERT (Denise - Thérèse),
née GRÉGORY.** — Le cholestérol estérifié. (Test d'insuffisance cellulaire du foie.) — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 116 p., 6 fig.*

*Th. méd. (Etat), Paris, 1942,
n°.....)*

**FAUVERT (Denise - Thérèse),
née GRÉGORY.** — Le cholestérol estérifié. (Test d'insuffisance cellulaire du foie.) — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 116 p., 6 fig.*

*Th. méd. (Etat), Paris, 1942,
n°.....)*

**FAUVERT (Denise - Thérèse),
née GRÉGORY.** — Le cholestérol estérifié. (Test d'insuffisance cellulaire du foie.) — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 116 p., 6 fig.*

*Th. méd. (Etat), Paris, 1942,
n°.....)*

**FAUVERT (Denise - Thérèse),
née GRÉGORY.** — Le cholestérol estérifié. (Test d'insuffisance cellulaire du foie.) — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 116 p., 6 fig.*

*Th. méd. (Etat), Paris, 1942,
n°.....)*

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

Denise-Thérèse FAUVERT, née GRÉGORY

Née le 29 juin 1914 à Sheffield (Angleterre)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le.....1942

LE CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ

TEST D'INSUFFISANCE CELLULAIRE DU FOIE

Président : M. ABRAMI, Professeur

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir - Delavigne
PARIS
1942

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique Médicale	FIESSINGER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
	HARVIER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL - LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIÉ.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES ...	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	LANTUÉJOUL .	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LAVIER	Parasitologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	M ^{me} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
CORDIER	Anatomie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
COUVELAIRE		MOLLARET ...	Pathologie médicale.
(Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	PETIT-DUTAIL-	
DEGREZ (H.)..	Physique.	LIS	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	RENARD	Ophtalmologie.
DIGONNET	Obstétrique.	RICHET	Physiologie.
DOGNON	Physique.	SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN-		SOULIE	Pathologie médicale.
TANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} GAUTHIER-			
VILLARS ...	Anatomie pathologique		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LE LORIER ...	Obstétrique.
CHAILLEY-		NEVEU-	
BERT	Physiologie.	LEMAIRE ...	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN...	Anatomie pathologique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		DE GAUDART	
CHEVALLIER.		D'ALLAINES.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
JAN.		MCURE.	
MOREAU.			
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 DECHAUME Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MON MARI

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE ABRAMI

Professeur de Clinique à la Faculté.
Médecin de l'Hôpital Broussais.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

Professeur de Clinique des Maladies des Enfants.

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.

Membre de l'Académie de Médecine.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

- 1934 : MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
1935 : MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI
MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

EXTERNAT

- 1936 : MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI
1937 : MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
1938 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGR. ALAJOUANINE
1938-1939 : MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE
1940 : MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET
(en fonction d'interne)
1941 : MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE
1942 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LACOMME.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN MARIE

Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE LAMY

Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RENÉ CACHERA

Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES CAROLI

Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL MIGNON

Assistant d'Electro-Radiologie des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS MOUTIER

Chef de Laboratoire à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BERNARD

Chef de Clinique à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR STÉPHANE THIEFFRY

Médecin-Assistant des Hôpitaux.

« What the discovery of urea has done for diseases which come under the head of uremia, the discovery of the function of cholesterin may do for the obscure diseases which may hereafter be classified under the head of cholesteremia. »

AUSTIN FLINT - 1862.

INTRODUCTION

L'abondance des travaux sur les explorations fonctionnelles du foie montre tout l'intérêt que les cliniciens attachent à la possession de tests valables de l'insuffisance hépatique. Ils ont à résoudre en effet un problème difficile :

D'une part les connaissances actuellement acquises sur la physiologie du foie, « véritable laboratoire central de l'organisme » (ROGER) les persuadent que sa déficience doit avoir en pathologie une traduction explicite.

D'autre part l'analyse des multiples symptômes qu'on attribue couramment, en dehors de toute vérification expérimentale, à une prétendue insuffisance hépatique, leur démontre que cette notion a actuellement en médecine une extension singulièrement abusive. D'où la nécessité de méthodes d'exploration qui permettent d'authentifier la véritable expression clinique des perturbations fonctionnelles du foie.

Parmi ces méthodes, l'étude de la cholestérolémie nous a paru avoir un intérêt particulier, jusqu'ici insuffisamment reconnu.

Certes, la notion des rapports entre le métabolisme du cholestérol et la pathologie hépatique n'est pas récente. Bien au contraire, le lieu d'origine de ce corps et son baptême le classèrent d'emblée parmi les substances hépatiques, et depuis qu'on sait doser le cholestérol dans le sang, il est mêlé aux fluctuations des conceptions médicales de l'insuffisance hépatique.

L'histoire du cholestérol en hépatologie constitue même une illustration de ce fait qu'en médecine, comme dans toutes les sciences expérimentales, le progrès des doctrines est lié à celui des techniques.

HISTORIQUE

Dès sa découverte le cholestérol a paru lié à la physiopathologie hépatobiliaire : c'est en effet dans un calcul biliaire qu'il fut isolé pour la première fois en 1775 par CONRADI. Confondu ensuite pendant longtemps avec le blanc de baleine, il ne fut définitivement identifié qu'en 1825 par CHEVREUL, qui lui donna le nom de cholestérine, à la fois pour rappeler son origine biliaire et son apparente analogie avec la stéarine.

Les notions fondamentales sur son rôle en pathologie hépatique sont dues à Austin FLINT en 1862, qui fut en la matière un véritable précurseur. Il établit en effet que le cholestérol est excrété par le foie dans la bile. En dosant ce corps dans le sang il montra que le taux en est élevé dans les ictères par obstruction, tandis qu'il n'augmente pas dans les autres types de jaunisse, en particulier dans l'ictère catarrhal. Dans l'enthousiasme de ces notions nouvelles il déclara que « ce que la découverte de l'urée a fait pour les maladies classées sous le chef d'urémie, la découverte de la fonction de la cholestérine peut le

faire pour les obscures maladies qui pourront être dorénavant classées sous le chef de cholestérémie ».

Mais les constatations de FLINT paraissent être tombées dans l'oubli et n'ont pas été utilisées en clinique, parce que, comme le remarque OTTENBERG, il n'existait pas encore de méthode pratique de dosage du cholestérol sur de petites quantités de sang.

C'est seulement quand de telles techniques de dosage eurent été mises au point que l'étude du cholestérol dans les maladies du foie fut reprise, mais ce fut, pendant longtemps, pour consacrer une erreur physiologique. Depuis le début du siècle jusqu'à maintenant on a admis couramment que « l'insuffisance hépatique » se traduisait par une augmentation du taux de la cholestérine dans le sang par insuffisance de son excrétion biliaire, de la même façon que la rétention sanguine des pigments est le fait d'un obstacle cellulaire ou canaliculaire à leur élimination. Il s'agissait en somme d'un trouble de la fonction externe, de la fonction biliaire du foie.

En France, c'est CHAUFFARD et son école qui inaugurèrent l'étude systématique du cholestérol en pathologie. Ce fut surtout pour édifier la théorie de la lithiase biliaire par hyper-cholestérinémie; cependant ils ne laissèrent pas de noter que la cirrhose du foie évolue sans augmentation et même qu'à la période terminale elle s'accompagne d'une baisse légère du taux de la cholestérine dans le sang.

Plus récemment CHABROL et SALLET ont précisé cette notion et ont montré, par une importante statis-

tique de 300 observations, que l'abaissement du cholestérol est proportionnel à la gravité évolutive de la cirrhose, et acquiert de ce fait une valeur pronostique. Mais l'étude du cholestérol n'a pris toute sa valeur en pathologie hépatique que quand on a tenu compte non plus seulement du chiffre global de ce lipoïde mais aussi de sa fraction estérifiée.

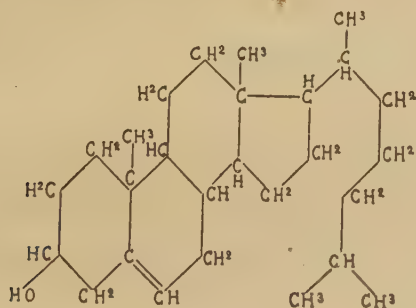
Ce sont THANNHAUSER et SCHABER qui, en 1926, dans un bref mémoire, établissent l'existence d'une chute des esters du cholestérol dans les affections hépatiques graves. Ce fait fut confirmé et précisé par les travaux de langue allemande en particulier dès 1927 par ADLER et LEMMEL qui basèrent leurs conclusions sur l'étude de 800 observations de maladies hépatiques et extra-hépatiques, et de EPPINGER — aussi bien que de langue anglaise, tels ceux de EPSTEIN en 1931, de Reuben OTTENBERG en 1935 — et par des auteurs ibériques : MORAIS SARMENTO et BRUNO DA COSTA en 1934.

En France l'attention fut attirée sur l'intérêt de l'étude des esters du cholestérol en 1934 par un article de Guy LAROCHE, GRIGAUT et COSTES. Dans un travail paru en 1939, Noël FIESSINGER et Maxime GORSKI ont repris la question dans son ensemble et ont confirmé les travaux précédents.

CHAPITRE PREMIER

Etude physiologique du métabolisme du cholestérol

Le cholestérol est un lipide dont la formule globale est $C^{27}H^{46}O$ et dont la formule développée, d'après les travaux les plus récents (DIELS 1925, ROSENHEIM, KING 1932, WINDAUS et WIELAND) semble être la suivante :



On voit d'après cette formule que le cholestérol a un squelette tétracyclique avec : 3 cycles hexagonaux, 1 cycle pentagonal, 1 chaîne latérale.

C'est un composé non saturé renfermant une seule double liaison. Il présente une fonction alcool, d'où

son nom dans la nomenclature actuelle. Cette fonction alcool peut être estérifiée par des acides gras non saturés (oléique, stéarique et palmitique). Les réactions colorées des stérols sont à la base des techniques de dosage :

— une solution chloroformique de cholestérol agitée avec son volume d'acide sulfurique concentré donne une coloration variant du rouge au jaune (réaction de SALKOWSKI);

— un volume de solution chloroformique de cholestérol additionné de 1 volume d'anhydride acétique + 1 goutte d'acide sulfurique donne au bout d'une demi-heure une coloration verte (réaction de LIEBERMANN et BURCHARD). C'est cette dernière réaction qui sert de base à la technique de dosage de GRIGAUT. On a vu que la fonction alcool du cholestérol pouvait être estérifiée. Précisément ce corps se présente dans le sérum sanguin sous ses deux formes : libre et estérifiée (dans les globules rouges il est uniquement à l'état libre, de même que dans la bile). WINDAUS a montré que sa fraction libre pouvait être précipitée isolément par la digitonine, d'où la possibilité d'évaluer séparément les rapports respectifs des esters et du cholestérol total.

TECHNIQUE DE DOSAGE

Tous les dosages de ce travail ont été faits suivant la technique de BLOOR modifiée par WELLUZ.

PRINCIPE.

Extraction du cholestérol libre et estérifié par l'alcool-éther à chaud.

Dosage séparé par colorimétrie sur le filtrat d'extraction :

- 1° du cholestérol total;
- 2° du cholestérol estérifié après précipitation de la fraction libre à l'état de complexe digitonique.

MODE OPERATOIRE.

a) *Extraction.* — Dans une fiole jaugée de 100 cc., verser 50 cc. environ d'alcool-éther (une partie d'alcool à 96°, trois parties d'éther). Ajouter goutte à goutte 5 cc. de sérum ou de plasma. Agiter. Porter quelques minutes au bain-marie bouillant en agitant pour éviter les projections. Refroidir dans un bac d'eau. Compléter à 100 cc. avec alcool-éther. Agiter, filtrer. Recueillir 90 cc. du filtrat.

b) *Séparation du cholestérol total.* — Evaporer à sec dans une capsule au bain-marie à chaleur douce, 30 cc. du filtrat. On obtient le résidu T.

c) *Séparation du cholestérol estérifié.* — Evaporer à sec dans une capsule au bain-marie à chaleur douce 60 cc. du filtrat, plus 2 cc. de solution alcoolique (dans l'alcool à 80°) de digitonine à 0,5 %. Reprendre le résidu par l'éther de pétrole à chaud (5 fois 5 cc. environ). Filtrer et évaporer à sec dans une capsule au bain-marie à chaleur douce. On obtient le résidu E.

d) *Dosage.* — Pratiquer la réaction de Liebermann sur les résidus T et E. Pour cela mettre dans chaque capsule 5 cc. de chloroforme anhydre, 2 cc. d'anhydride acétique, plus VI gouttes d'acide sulfurique anhydre. En même temps.

préparer un tube témoin en ajoutant à 5 cc. de la solution étalon chloroformique de cholestérol à 0.06 %, 2 cc. d'anhydride acétique, VI gouttes d'acide sulfurique. Placer les tubes à l'obscurité, lire après 30 minutes en comparant au colorimètre de Dubosq (dans une cuve de 2 cc.), en plaçant l'étalon sous une hauteur H (15 en pratique).

e) *Calculs.* — Cholestérol total $= 2 \times \frac{H}{H'}$ (H' étant la hauteur du tube en réaction).

$$\text{Esters} = \frac{H}{H'}$$

f) *Résultats.* — Cholestérol total = 2 gr. à 2 gr. 20.
Cholestérol estérifié = 60 à 75 % du total.

Comme on le voit, les chiffres obtenus sont un peu plus élevés que ceux donnés par la technique de GRIGAUT. Un certain nombre de dosages comparatifs par la technique pondérale de WINDAUS ont donné des résultats concordants.



Le premier problème que pose l'étude physiologique du cholestérol est celui de son cycle dans l'organisme et d'abord celui de sa formation.

1° SYNTHÈSE DU CHOLESTEROL

On avait cru que les organismes animaux étaient incapables de faire la synthèse des stérols, que le cholestérol était tout entier d'origine exogène, et que son taux dépendait exclusivement de l'apport alimentaire. Des travaux récents ont au contraire prouvé que les stérols se forment dans l'économie animale,

par synthèse, à partir d'acides gras non saturés. C'est ce qu'ont montré en particulier les recherches de MINOVICI. Cet auteur a fait plusieurs séries d'expériences décisives :

D'abord sur les insectes. Il soumet à un jeûne de trois jours des blattes américaines. Quelques-unes d'entre elles sont alors sacrifiées pour doser le cholestérol et fournir un chiffre de base. Les autres sont partagées en plusieurs lots auxquels sont donnés des régimes contenant respectivement du glucose, de la caséine et des acides gras. Le cholestérol se maintient autour de 1 % sauf pour le lot des blattes qui ont reçu de l'acide oléique chez lesquelles le taux s'élève à 2 et 2,5 %.

Une série d'expériences analogues porte sur les mammifères. La proportion du cholestérol étant, chez les témoins, de 3 à 6 %. Elle s'abaisse à 2,5 ou 2 % chez les animaux nourris avec des glucides, de la caséine ou des graisses, tandis qu'elle monte à 8 et 10 % chez ceux qui ont reçu de l'acide oléique. Il en est de même chez le chien où l'on trouve les mêmes résultats en dosant le cholestérol dans le sang. Toutes ces expériences imposent donc les mêmes conclusions : la seule substance capable de donner naissance dans l'organisme animal au cholestérol est l'acide oléique. On devait tout naturellement se demander où se produit cette cyclisation de l'acide oléique. Or, et c'est là le fait crucial qui donne à l'étude du cholestérol toute son importance dans l'exploration fonctionnelle hépatique, les recherches

expérimentales concordent pour attribuer au foie le rôle principal dans la synthèse du cholestérol.

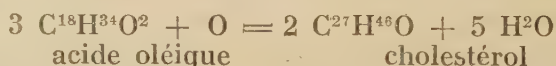
MINOVICI, chez le chien, a vu que le taux du cholestérol du foie augmentait après introduction d'acide oléique dans le duodénum.

A l'inverse, comme nous le verrons, les expériences d'hépatectomie montrent une diminution du cholestérol sanguin après ablation du foie.

Ce pouvoir de synthèse persiste dans l'organe isolé. Au cours de l'autolyse, la proportion de cholestérol s'élève (ABLOUS et SOULAS, ARTONS), surtout après adjonction d'acide oléique (MINOVICI).

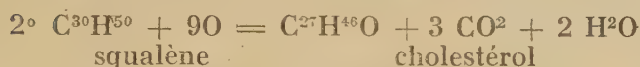
Les recherches expérimentales montrent d'ailleurs que le foie n'est pas le seul organe où puisse se former le cholestérol. La rate paraît également y contribuer (ABLOUS et SOULAS, MINOVICI), de même que le poumon qui serait capable de transformer d'une façon réversible l'acide oléique en cholestérol (LEITES).

On peut chercher à se représenter comment se fait la cyclisation de l'acide oléique. Ce corps est un acide gras non saturé dont la formule est : $\text{CH}^3 - (\text{CH}^2)^7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}^2)^7 - \text{COOH}$. Une rupture est facile à la double liaison, ce qui permet d'écrire la réaction globale :



Entre ces deux termes se produisent certainement des réactions intermédiaires, vraisemblablement formation d'un hydrocarbure non saturé tel que le squalène. En effet le foie des mammifères contient des

corps de cette série et on a pu suivre chez certains poissons la transformation du squalène en cholestérol. D'autre part l'administration du squalène à des rats entraîne une augmentation du cholestérol (CHANNON). Voici la série de réactions schématiques que propose H. ROGER pour représenter ces transformations.



2° ESTERIFICATION DU CHOLESTEROL

Depuis les recherches du physiologiste HURTHLE qui remontent à 1895 on sait que le cholestérol existe dans le sang en partie seulement sous forme libre et que la plus grosse fraction se trouve sous forme d'esters. Normalement le cholestérol estérifié représente les 2/3 du cholestérol total. Ce rapport est, dans les conditions physiologiques, remarquablement stable, ne dépendant pas, en particulier, de l'alimentation, comme l'ont montré les travaux récents de BURGER et HABS. La constance de ces proportions des deux fractions libre et estérifiée du cholestérol est le fait d'une réaction d'équilibre d'origine fermentaire. Il existe une estérase qui peut alternativement estérifier le cholestérol ou dédoubler les esters cholestéroliques. C'est ce qu'ont montré les travaux de KONDO et SCHULTZ et plus récemment ceux de SPERRY. Cet auteur a mis en évidence qu'il se produit dans le

sérum sanguin conservé à l'étuve une estérification du cholestérol libre. Cette action disparaît si l'on chauffe le sérum à 60°. Il s'agit d'une enzyme dont le pH maximum est voisin de 8.

Or les travaux expérimentaux comme les observations cliniques (THANNHAUSER et SCHABER, FRANKE et MALCZYNSKI) concourent à démontrer que la cholestérase est d'origine hépatique.

3° ELIMINATION DU CHOLESTEROL

C'est également par le foie que le cholestérol quitte l'organisme puisqu'il s'élimine à peu près uniquement par la bile, où il se trouve exclusivement sous sa forme libre. La quantité ainsi éliminée est assez variable. La bile déverse dans l'intestin en 24 heures de 0 gr. 60 à 0 gr. 90 de cholestérol mais il existe une résorption partielle réalisant pour cette substance comme pour les pigments biliaires, un cycle entéro-hépatique. Le fait remarquable de cette élimination est qu'elle ne se produit pas par un mécanisme de concentration. Le taux du cholestérol dans la bile hépatique est inférieur à celui du sang : 0 gr. 60 % en moyenne. Elle est plus forte dans la bile vésiculaire : 1 gr. 60 en moyenne. Ce n'est là qu'un témoin de la perte d'eau qui aboutit à la production, dans la vésicule, de la bile B, bien que certains auteurs aient admis que la vésicule sécrétait une certaine quantité de cholestérol.

Deux points particuliers sont à discuter en ce qui concerne le métabolisme du cholestérol dans ses rapports avec la physiologie hépatique :

— Le premier est le fait que ce lipide reste dissous dans le plasma comme dans la bile bien qu'il soit insoluble dans l'eau. On admettait depuis les recherches de MOOR et FARKE que cette solubilisation était due aux sels biliaires mais CHABROL, COTTET et CACHIN ont montré que le rôle de ces derniers corps n'est pas du tout évident. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et DRILHON ont conclu qu'il s'agissait là d'un processus d'« hydrotropie », terme sous lequel on a décrit le mécanisme de dissolution de corps insolubles sous l'influence d'autres substances. Parmi les substances capables de jouer ce rôle pour le cholestérol il faudrait retenir certaines aminés acycliques.

— Le second problème intéressant est celui des rapports qui existent entre le cholestérol et les sels biliaires. Des travaux chimiques approfondis ont démontré l'identité du noyau de ces deux corps. A cette analogie structurale s'ajoute le fait que les acides biliaires sont, comme le cholestérol, fabriqués par le foie. Il était tentant de chercher dans le domaine de la pathologie les conséquences de cette analogie de constitution et de production. GRIGAUT ayant constaté l'existence d'un balancement entre l'élimination biliaire du cholestérol et de l'acide cholalique, avait cru pouvoir conclure que ce dernier corps se formait aux dépens du premier. M. CHABROL

a critiqué cette conception et a montré que le problème était beaucoup plus complexe.

Quant au rôle physiologique du cholestérol, après avoir été longtemps ignoré ou méconnu il vient d'être éclairé par toute une série de travaux qui ont montré en particulier ses étroites relations avec la production des hormones génitales et cortico-surrénales.

Il ne saurait être dans notre propos d'insister ici sur cette importance fondamentale du cholestérol dans la biochimie des hormones. Bornons-nous à constater que le fonctionnement hormonal se trouve ainsi dans une certaine mesure lié à celui du foie, il y aurait là, entre autres, une explication possible des perturbations endocriniennes constatées au cours de certaines affections hépatiques.

CHAPITRE II

L'insuffisance hépatique expérimentale

Aux démonstrations expérimentales qui établissent le rôle prépondérant du foie dans la synthèse du cholestérol et dans le maintien du rapport de ses deux fractions libre et estérifiée, doit venir s'ajouter la démonstration corollaire des perturbations qu'entraîne dans le métabolisme du cholestérol la suppression fonctionnelle du foie. *L'insuffisance hépatique expérimentale*, si la technique physiologique permet de la réaliser correctement, doit fournir en effet comme le modèle et le prototype complet des désordres que peuvent produire en pathologie les atteintes destructives du foie. A tout le moins elle constitue l'exemple majeur de cette pathologie du « foie absent », suivant l'expression du professeur Noël FIESSINGER, dont la connaissance est la base de l'étude de l'insuffisance cellulaire hépatique. Les troubles provoqués expérimentalement doivent servir de référence aux troubles similaires spontanément

réalisés par la maladie. C'est ce que nous désirons faire pour l'étude de la cholestérolémie.

L'exclusion fonctionnelle du foie a été réalisée en physiologie par trois techniques essentielles :

1° En premier lieu la dérivation circulatoire par la fistule porto-cave dont la méthode est due à ECK.

2° D'autre part l'hépatectomie partielle ou totale. L'ablation du foie a pu être réalisée d'abord chez les batraciens et chez les oiseaux grâce à l'existence d'importantes anastomoses physiologiques porto-caves. La pratique de la fistule d'ECK comme premier temps opératoire a permis à différents auteurs de tenter l'hépatectomie chez les mammifères. Mais c'est aux physiologistes américains MANN et MAGATH et à leurs collaborateurs, qu'on doit les perfectionnements techniques qui ont permis d'obtenir après hépatectomie, chez le chien, une survie suffisante pour en tirer des déductions physiologiques de première importance.

Nous ne pouvons reprendre ici l'étude complète de ces magistrales expériences, nous nous bornerons à rappeler ce qui concerne les perturbations du cholestérol.

FRANKE et MALGZYNSKI ont constaté chez le chien que l'extirpation totale du foie entraîne une diminution progressive de la cholestérolémie qui s'abaisse de 23 à 39 %. En même temps le rapport $\frac{\text{Chol. E}}{\text{Chol. T}}$ subit un abaissement considérable. Par ailleurs CHANUTIN et LUDWIG, après une hépatectomie partielle,

ont observé une diminution passagère du cholestérol estérifié, celui-ci revenant à la normale en trois jours.

Ceci nous conduit à une remarque d'une grande importance générale. Les travaux des physiologistes américains montrent que les accidents d'insuffisance hépatique n'apparaissent qu'après ablation de plus de 80 % du parenchyme hépatique. Il suffit qu'il subsiste 20 % du foie pour que cet organe assure ses fonctions sans trouble apparent. Il faut donc s'attendre à ne voir apparaître en pathologie les accidents de l'insuffisance hépatique proprement dite qu'à la suite de processus suffisamment intenses, et surtout suffisamment diffus pour ne laisser intact que moins de 1/5 de tissu cellulaire du foie.

D'autre part le fait de constater une diminution des esters du cholestérol au cours d'hépatectomies seulement partielles, montre qu'il existe une certaine proportionnalité entre l'importance de l'atteinte hépatique et l'abaissement du cholestérol estérifié, ce qui doit faire bien augurer de la sensibilité de ce test en pathologie.

3° Une troisième technique expérimentale est la destruction plus ou moins étendue du parenchyme hépatique au moyen de substances toxiques. On a utilisé en particulier le phosphore et le chloroforme. Le professeur FIESSINGER, dans une expérience d'intoxication phosphorée, a pu constater l'existence d'un abaissement du cholestérol estérifié.

De notre côté, dans des recherches interrompues par la guerre nous avons pratiqué un certain nombre

d'intoxications hépatiques au tétrachlorure de carbone par voie portale. Nous avons pu voir en particulier avec quelle rapidité les modifications biologiques répondaient à l'agression toxique. Voici à titre documentaire les chiffres de deux de nos protocoles :

Chien A. — 5 cc. de tétrachlorure de carbone par voie portale.

	CHOL. T	CHOL. E	$\frac{E}{T}$	FIBRINE
Avant.	2,39	1,22	0,51	5,09
5 h. après.	1,81	0,71	0,39	3,03

Chien B. — 5 cc. de tétrachlorure de carbone par voie portale.

	CHOL. T	CHOL. E	$\frac{E}{T}$	FIBRINE
Avant.	1,73	0,70	0,40	6,24
3 h. après.	1,88	0,56	0,29	5,82

En conclusion nous voyons que toutes les techniques expérimentales concordent pour attribuer au foie un rôle prépondérant dans le métabolisme du cholestérol et pour accorder à la chute du cholestérol et surtout de sa fraction estérifiée la valeur d'un test d'insuffisance hépatique. C'est à la vérification de ces conclusions dans le domaine de la pathologie qu'est consacré le présent travail.

Nous nous sommes attachés depuis 1934 à étudier la valeur comparée des différentes explorations fonctionnelles hépatiques. C'est notre expérience en ce

qui concerne la cholestérolémie que nous voulons rapporter ici, elle s'appuie sur l'étude de 119 malades atteints d'une affection hépatique (1).

Chacun de ces malades a été l'objet d'une exploration hépatique aussi complète que possible. Chez tous, comparativement au cholestérol total et estérifié a été mesurée la rétention pigmentaire et saline dans le sang. Chez presque tous a été dosée la fibrinémie. Pour une grande partie d'entre eux ont été établis aussi les taux de la protidémie, de la sérum-albumine et de la globuline. Un certain nombre d'observations comporte l'évaluation de la lipidémie.

A côté des dosages sanguins ont été pratiquées chez ces malades les épreuves de transit jumelées : diurèse provoquée et galactosurie fractionnée. Enfin chaque fois que cela a paru utile on a complété l'étude de la fonction hépatique par la mesure de la glycémie et par les explorations rénales (urée, phénolphtaléine et Van Slyke).

Ajoutons que lorsque les malades ont pu être suivis on a répété les dosages comparatifs de façon à établir des courbes évolutives.

(1) Ces observations ont été recueillies dans les services du Pr VILLARET, du Pr ABRAMI et de M^{me} BERTRAND-FONTAINE, à qui nous exprimons notre respectueuse reconnaissance. Nous tenons également à remercier vivement le Dr Pierre BARBIER, chef de laboratoire de la clinique propédeutique de l'Hôpital Broussais et M^{me} Nicole DE WODZINSKA, ancien interne en pharmacie, à qui nous devons la grande majorité des dosages dont nous faisons état.

CHAPITRE III

Le syndrome cholestérolémique de la grande insuffisance hépatique

Il est logique de comparer d'abord, à l'ablation expérimentale du foie, le syndrome qui réalise en clinique la destruction fonctionnelle la plus complète de cet organe et qui constitue par conséquent le type de la grande insuffisance hépatique : *l'ictère grave* (1).

Par ictère grave nous entendrons d'une part les syndromes primitifs aigus et subaigus d'étiologie variable, souvent indéterminée, qui ont pour substratum anatomique l'atrophie hépatique, avec cytolyse complète ou à prédominance centrolobulaire; d'autre part les syndromes de déchéance terminale du foie,

(1) En restreignant la définition d'*ictère grave* à sa signification purement hépatique, nous écartons toutes les hépatonéphrites graves que l'on entend parfois dans la même dénomination, et dans lesquelles l'élément de gravité est l'insuffisance rénale.

secondaires à une affection hépatique antérieure qui se traduisent également anatomiquement par une poussée terminale d'hépatite nécrotique diffuse.

Cliniquement deux symptômes constants caractérisent l'ictère grave :

- la jaunisse, d'intensité variable;
- et l'évolution très spéciale vers l'adynamie, le coma algide et la mort.

Anatomiquement, les lésions présentent des modalités suivant qu'il s'agit de processus aigus où la destruction cellulaire fait toute la lésion, ou bien d'évolutions subaiguës au cours desquelles a le temps de s'ébaucher une réaction cirrhogène, mais dans l'un et l'autre cas la signature de l'ictère grave est la destruction diffuse du parenchyme cellulaire.

I. - ICTERES GRAVES AIGUS (Tableau I)

La forme la plus typique de l'ictère grave aigu est celui de la maladie de ROKITANSKI, de l'atrophie jaune aiguë. Nous n'en avons pas d'exemple personnel, mais nous possédons deux observations d'ictère grave aigu survenu chez des sujets ayant probablement une hépatite éthylique latente.

OBSERVATION N° 1. — Dans le premier cas les accidents hépatiques se sont extériorisés chez un éthylique chronique à l'occasion d'une pneumopathie aiguë. Homme de 40 ans, admis dans le service de M^{me} BERTRAND-FONTAINE pour un foyer pneumonique avec subictère datant de quelques jours. Dès l'arrivée le malade est dans le demi-coma. La température est à 38°. A l'examen on trouve un foie un peu augmenté de volume. Le coma s'aggrave rapidement et la

mort survient au 6^e jour de l'hospitalisation précédée d'une chute thermique à 36° avec collapsus. A l'autopsie on constate l'existence d'une dégénérescence graisseuse diffuse du foie.

Les examens, pratiqués dans le sang, 2 jours avant la mort, donnent les chiffres suivants :

CHOL. T	CHOL. E	$\frac{E}{T}$
0,45	0,18	0,40

OBSERVATION N° 4. — Femme de 39 ans, entre dans le service dans le subcoma. Le début de l'affection remonte à 15 jours. A l'examen : ictère des téguments et conjonctives, taches purpuriques diffuses, légère ascite libre, foie débordant le rebord costal, dur, température à 37°. Mort dans le coma 5 jours après l'entrée. Examens pratiqués 1 jour avant la mort :

PIGM.	SELS	CH. T.	CH. E	$\frac{E}{T}$
960 mgr.	8 mgr.	0,45	traces	

Ces deux observations constituent des exemples typiques des modifications profondes de la cholestérolémie que signalent dans l'ictère grave tous les auteurs qui l'y ont étudiée.

Déjà dans leur mémoire initial THANNHAUSER et SCHABER décrivaient dans l'ictère grave l'« *estersturz* ». ADLER et LEMMEL reproduisent vingt-quatre observations d'ictère grave avec des modifications humorales de même ordre. EPSTEIN en cite deux exemples caractéristiques :

— L'un constitue un cas curieux d'atrophie hépatique secondaire à une thrombose de la veine porte, avec les chiffres suivants (obtenus par la technique de Bloor) :

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
			T
Le 13 février.....	1,35	traces	0
Le 26 février.....	1,44	0,44	0,31
Le 29 février.....	1,18	0	0

— L'autre, une atrophie jaune aiguë. Les examens, trois jours avant la mort, ont montré :

CHOL. T	CHOL. E	$\frac{E}{T}$
0,90	0	0

Le professeur N. FIESSINGER, de son côté, cite quelques exemples d'ictère grave aigu que nous reproduisons :

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
a) Hépatite ictérigène mortelle..	1,10	0,54	0,46
b) — id. — ..	1,16	0,05	0,04
c) Ictère grave au cours d'une pneumonie.	0,90	0,26	0,28

II. - ICTERES GRAVES SUBAIGUS (Tableau I)

Nous avons pu suivre deux ictères graves subaigus dont voici les observations :

OBSERVATION N° 2. — Ictère grave prolongé cirrhogène : Homme de 35 ans, jusque-là bien portant. Apparition, après quelques jours de troubles digestifs, d'une jaunisse sans température. Ictère franc avec hypercoloration des urines, décoloration des matières, foie de consistance ferme, débordant les côtes de 6 cm. Accentuation progressive de la jaunisse cependant que régresse l'hypertrophie hépatique. Au bout d'un mois apparition d'une asthénie, de taches purpuriques, puis coma avec hypothermie à 36°5. A cette période terminale, le foie n'est plus perçu sous les fausses côtes et la matité hépatique paraît très diminuée. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale, l'ictère n'a pas régressé. La mort survient au 47° jour de l'ictère. A l'autopsie : foie de 1.180 grammes. Capsule plissée. (Voir le compte rendu histologique au chap. VII, p. 102).

— Examens :

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Au 15° jour...	—	—	1,11	—	—
Au 20° jour...	—	—	0,86	—	—
1 jour avant la mort.	1.530	32	0,92	traces	—

OBSERVATION N° 3. — Ictère catarrhal aggravé. Tableau d'ictère catarrhal banal. Pas de crise urinaire. Aggravation de l'état général. Coma. Mort au 35^e jour.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Au 18 ^e jour...	2590	224	3,10	1,04	0,33
Au 32 ^e jour (3 j. av. la mort).	2560	196	1,35	0,40	0,29

Signalons encore, dans un cas d'ictère grave de la grossesse avec atrophie hépatique subaiguë publié par MM. CARNOT, FACQUET et DREYFUS, l'évolution suivante du cholestérol total :

	CH. T
20 ^e jour de l'ictère.....	2,25
37 ^e » »	1,45

III. - ICTERES GRAVES SECONDAIRES (Tableau V)

Restent à considérer les ictères graves secondaires, évolution terminale d'une affection hépatique antérieure. Nous en possédons de nombreux exemples au cours de cirrhoses, dont on trouvera l'étude détaillée au chapitre consacré à cette affection. Néanmoins, pour permettre la comparaison avec les chiffres précédents nous en citerons ici quelques exemples :

OBSERVATION N° 60. — Cirrhose. Ictère grave terminal.

	CH. T	CH. E
2 jours avant la mort....	1,45	traces

OBSERVATION N° 65. — Cirrhose maligne aiguë.

	CH. T	CH. E
1 jour avant la mort....	0,75	traces

TABLEAU I. — ICTERES GRAVES

N°	NOM	OBSERVATION	DATE	Pigm ^a mgr.	Sels mgr.	Chol. T. gr.	Chol. E. gr.	P. T.
1	MELL... H	Ict. grave aigu au cours d'une pneumopathie.	le jour de la mort.	34	< 16	0.45	0.18	0.
2	TETT... H	Ict. grave subaigu. Mort au 47 ^e j. de l'ict.	15 ^e j. 26 ^e j. 46 ^e j.	665 1750 1530	56 64 32	1.11 0.86 0.92	traces	
3	JEUFF... H	Ict. aggravé. Mort au 35 ^e j. de l'ict.	18 ^e j. 28 ^e j. 32 ^e j.	2590 2560	224 196	3.10 1.35	1.04 0.40	0. 0.
4	SAV... F	Ict. grave aigu. Mort au 20 ^e jour.	16 ^e j.	960	< 8	0.80	traces	

TABLEAU II. — ICTERES INFECTIEUX BENINS

5	POT... H	Ict. infect. bénin. (Crise urinaire le 15 ^e j.)	10 ^e j. 22 ^e j. 15 j. après guérison.	430 16 91	< 8 < 8 < 8	1.90 2 2.10	0.75 1.10 1.15	0. 0. 0.
6	NUG... H	Ict. passager. Gros foie permanent. (Crise urinaire le 12 ^e j.)	8 ^e j. 16 ^e j.	109 42	42 32	1.90 1.66	0.81 1	0. 0.
7	WOLF... H	Ict. fébr. chez un asyst. Gros foie.	12 ^e j. 28 ^e j.	182 80	48 32	1.30 1.50	0.50 0.80	0. 0.
8	BEN S... H	Ictère toxi-infect. au cours d'un traitement au stovarsol.	9 ^e j. 17 ^e j. 26 ^e j. 36 ^e j.	1600 840 480 160	182 128 128 64	5.70 3.08 2.50 2	2 1.66 1.36 1.24	0. 0. 0. 0.
9	CONN... F	Ict. à rechute.	3 ^e sem. de la rechute.	1170	112	2.22	0.86	0.
10	GARD... H	Spirochétose ictérigène. Pas de rechute.	3 ^e j. 30 ^e j.		50	1.70 3.10	0.60 2.20	0. 0.
11	BEL... H	Spirochétose ictérigène. Pas de rechute clinique.	1 ^{re} j. 8 ^e j. 12 ^e j. 27 ^e j. 43 ^e j. 4 mois 1/2 apr. le déb.	480 547 160 80 32	104 111 64 30 < 8	2.11 2.30 2.15 2	0.88 1.16 1.07 1.25	0. 0. 0. 0.
12	Nov... H	Spirochétose ictéro-hé- morrhagique. Rechute thermique du 10 ^e au 18 ^e jour de l'ictère.	2 ^e j. 11 ^e j. 16 ^e j.	128 9	< 8 < 8	1.77 2.14	0.95 1.25	0. 0.

TABLEAU I. — ICTERES GRAVES

Prot. T gr.	Album. gr.	Glob. gr.	A G	Fibrine gr.	Uzée gr.	Diurèse	Galact.
74	28	46	0.60	0.48 *	0.71		
				2.60	1.48		
					0.28	(couché) 548 — 118 — 544 1023 — 1020 — 1013 440 — 30 — 978 1017 — 1023 — 1011 (debout)	36-31-10-6
90	43	45	1	3 89			

TABLEAU II. — ICTERES INFECTIEUX BENINS

84	41	43	0.95	2.09	0.35		
74	40	34	1.20				
67	34.5	32.5	1.10	6.80			
69	37.5	31.5	1.18	5.27			
72	41	31	1.30		1.09		
75.5	35.5	40	0.88	3.55	0.28		
78	54.5	23.5	1 8	3 43			
84	47	37	1.33	4.36			
86	62	24	2.50	3.32			
85	14.3	70.7	0.20	2.77			66-8-0-0 9.6-0-0-0
78	44	34		4.70	0.65 0.25		
					2.43 0.64 0.41 0.35		
74.5	42.5	29	1.46				
79	45.5	33.5	1.38				
93	64	29	2.15	5.16			
75	44.5	30.5	1.32				
13	80.5	32.5	2.47	9.49 Temp. 38°2	1.32		
95	40	55	0.72		0.20 0.55		

OBSERVATION N° 57. — Cirrhose hypertrophique. Ictère grave terminal.

	Ch. T	Ch. E	$\frac{E}{T}$
1 jour avant la mort..	1,86	0,18	0,10

De l'ensemble des chiffres qui précèdent on peut conclure qu'il existe une véritable uniformité dans le syndrome cholestérolémique de la grande insuffisance hépatique, qu'elles qu'en soient les modalités.

1° Il existe un abaissement du cholestérol total, variable mais d'autant plus marqué que l'affection s'aggrave, qui peut descendre jusqu'à la moitié et même au quart du chiffre normal (obs. n° 1, 4 et 65). Ces chutes massives du cholestérol total paraissent le propre des ictères graves aigus.

2° Il existe une diminution proportionnellement plus importante de la fraction estérifiée qui aboutit au stade terminal de l'insuffisance hépatique, à un véritable effondrement. Nous avons cité plusieurs cas où les esters n'existaient plus qu'à l'état de traces.

3° Quant au rapport $\frac{E}{T}$ il est naturellement très abaissé, passant du chiffre normal des $\frac{2}{3}$ au $\frac{1}{4}$ et à moins. Mais ses variations ne sont pas toujours un reflet exact de l'importance de l'insuffisance hépatique. Dans certains cas en effet l'abaissement du cholestérol porte presque autant sur la fraction libre que sur la fraction estérifiée, de sorte que le rap-

port $\frac{E}{T}$ n'est diminué que modérément alors que

chacun de ses composants a subi une chute considérable (obs. 1).

Ainsi comme il était logique de le prévoir, le syndrome humoral cholestérolique de la grande insuffisance hépatique clinique est identique à celui que réalise l'ablation expérimentale du foie.

CHAPITRE IV

Le syndrome cholestérolémique dans l'insuffisance hépatique mineure

Nous avons vu jusqu'ici que l'ablation expérimentale du foie entraîne une chute considérable du cholestérol libre et estérifié.

Parallèlement le syndrome qui réalise en clinique, par destruction totale du parenchyme cellulaire, le mécanisme le plus proche de ces accidents hépatoprives expérimentaux et qui constitue par conséquent le type le plus pur de la grande insuffisance hépatique, s'accompagne lui aussi de ce même effondrement des deux fractions du cholestérol.

Pour étudier un type d'insuffisance hépatique d'intensité moindre mais comparable à ces grands accidents que nous prenons pour référence, il est logique de s'adresser d'abord à une maladie dont les lésions anatomiques ne constituent en fait qu'une forme atténuée et régressive des hépatites ictérigènes malignes, c'est-à-dire à *l'ictère catarrhal*. Quelque

bénigne en effet que se montre cliniquement cette affection, elle n'est pas moins l'expression de lésions anatomiques à type d'hépatite nécrotique centro-lobulaire, qui ne diffèrent de celles de l'ictère grave que par leur degré et leur caractère régressif. Suivant l'expression d'EPPINGER, l'ictère catarrhal réalise une forme mineure de l'atrophie jaune aiguë.

S'il existe un syndrome biologique de l'insuffisance hépatique atténuée, il doit être réalisé par une affection dont les lésions ne sont elles-mêmes qu'une ébauche de celles qui conditionnent la grande insuffisance hépatique. Cette comparaison aura l'avantage de nous fournir une appréciation non plus seulement de la spécificité mais de la sensibilité du test cholestérolique et nous permettra le cas échéant de l'appliquer avec sécurité à des formes moins définies de l'insuffisance fonctionnelle du foie.

I. - L'ICTERE CATARRHAL (Tableau III)

A) Les auteurs étrangers apportent sur l'ictère catarrhal des documents assez difficiles à interpréter. THANNHAUSER et SCHABER n'en citent aucun cas parmi les quelques exemples de leur mémoire. Par contre ADLER et LEMMEL apportent un important matériel de 200 observations, mais qui constitue un ensemble assez disparate. En effet, les auteurs allemands divisent les « ictères dits catarrhaux » en trois catégories :

1° Les hépatopathies, ictères par hépatite, formes mineures de l'atrophie jaune aiguë dans la conception d'EPPINGER, et c'est à ce groupe seul que pour notre part nous réservons le nom d'ictère catarrhal.

2° Les ictères par cholangie, isolés par NAUNYM, sortes d'ictères par stase canaliculaire intra-hépatique, de pathogénie par conséquent mécanique, et qui trouvent peut-être leurs homologues en France dans les observations d'ictères par cholédocite de MM. BRULÉ et COTTET.

3° Les hépatoses, terme calqué sur celui des néphroses, et désignant les ictères toxiques.

ADLER et LEMMEL trouvent des taux élevés de cholestérol dans les ictères par cholangie et, chose curieuse, également dans les ictères toxiques. Ils distinguent dans les hépatopathies (c'est-à-dire, rappelons-le, dans les ictères catarrhaux proprement dits) deux stades évolutifs :

a) un premier stade dégénératif où les chiffres du cholestérol s'abaissent de la même façon que dans l'atrophie jaune aiguë;

b) un stade régénératif où les deux fractions du cholestérol remontent jusqu'à des chiffres supérieurs à la normale après la guérison.

On retrouve une évolution analogue dans les observations données par EPSTEIN qui paraissent se rapprocher de l'ictère catarrhal. Ce qui est assez frappant dans les chiffres de cet auteur, c'est l'importance de la chute passagère des esters dans les cas d'hépatite ictérogène bénigne qu'il donne comme exemple.

TABLEAU III. — ICTERES CATARRHAUX

N ^o	NOM	OBSERVATION	DATE	Pigm ^{1a}	Sels	Ch. T	Ch. E	E T
13	SOUL...	Ict. catarrh.	6° j.		48	1,80	0,70	0,5
14	SIM...	<i>id.</i>	5° j.			2,40	0,90	0,5
15	MALL... F	<i>id.</i>	6° j. 6 mois apr.	700	118	2,06 2,96	0,52 2	0,2 0,6
16	CHAP... H	<i>id.</i>		137	32	2,19	0,88	0,4
17	CAL... F	<i>id.</i> (Crise urinaire au 14° j.)	4° j. 11° j. 25° j. 35° j. après le début	425 1060 280 274	73 85 73 49	1,81 1,61 1,97 1,73	0,53 0,70 1,01 0,71	0,2 0,4 0,5 0,4
18	OG... H	Ict. catarrh. prolongé.	27° j.		++	2	1	0,5
19	WALL... H	Ict. catarrh. (Crise urinaire le 19° j.)	4° j. 42° j.	456 96	56	1,88 2,35	0,83 1,75	0,4 0,7
20	RAH... H	Ict. catarrh.	12° j. 48° j.	734 45	73 42	2,15 2,22	0,77 1,28	0,3 0,5
21	PORT... H	<i>id.</i> (Crise urinaire le 17° j.)	8° j. 20° j.	319 240	112 32	1,60 2,13	0,76 1,14	0,4 0,5
22	DAN... H	<i>id.</i> (Crise urinaire au 20° j.)	15° j.	700	43	1,79	0,30	0,1
23	DOU... H	<i>id.</i> (Crise urinaire au 8° j.)	10° j. 17° j.	400 80	224 32	2,22 2	0,88 1,07	0,4 0,5
24	PÉA... F	<i>id.</i> (Crise urinaire au 10° j.)	8° j. 45° j. après le début	547 91	64 32	2,02 1,66	0,78 1,32	0,3 0,7
25	FOM... H	<i>id.</i>	15° j. 1 mois 1/2 apr. guéris.	1650 160	56 28	2,40 1,82	0,71 1,11	0,5 0,6
26	DUM... H	<i>id.</i>		700	43	1,79	0,30	0,1
27	LEST...	<i>id.</i>		140	112	2,50	0,55	0,5
28	DAUCH. H	Ict. catarrh. léger.	3° j.	122	< 8	2,95	1,92	0,6
29	DEL... H	Ict. catarrhal. (Crise urinaire le 27° j.)	6° j. 22° j. 40° j. après le début	960 365 320	128 96 64	2,13 2,50 2	0,32 0,99 1,25	0,3 0,5 0,6
30	POUZ... F	Ict. Catarrh. (Crise urinaire au 17° j.)	19° j.	40	16	1,96	1,25	0,6
31	CHAL... H	Ict. transitoire chez un tabétique. (Crise urinaire au 3° j.)	2° j.	489	256	1,87	1,10	0
32	TER... H	I. catarr. il y a 15 mois.	15 mois apr. guéris.	56	< 8	1,76	1	0,5

TABLEAU III. — ICTERES CATARRHAUX

Prot. T	Alb.	Glob.	A G	Fibrine	Urée	Diurèse	Galact.
				2,90	0,30	$\frac{1000}{1510} - \frac{300}{2009} - \frac{1150}{1010}$	14,3-13,6-0-0
				4,48	0,30	$\frac{700}{1030} - \frac{750}{1015} - \frac{1600}{1010}$	10,8-traces-0-0
				2,87 7,54	0,30		19,9-12,9-0-0
				2			
83,5 77	12,8 36	71 41	0,17 0,88	2,34 4,21 2,26 2,70	0,31 0,31		11,2-17,6-0-0
				2,65	0,40	$\frac{750}{1025} - \frac{60}{1021} - \frac{1000}{1010}$	31,9-13,2-traces-0
					0,44		13,8-7,2-5,8-0 6,6-6,2-1,4-0
				3,23	0,53	$\frac{1120}{1014} - \frac{55}{1018}$	22-1,9-0,9-1,2 4,3-0-0-0
74	39,5	34,5	1,14	2,48 3,52	0,28		
			2,34	0,51		$\frac{700}{1015} - \frac{130}{1008} - \frac{900}{1014}$	
90	60	30	2	4,20 3,18	0,26		
73 80	39 46	34 34	1,14 1,36	4,12	0,25		
				2,86 5,58	0,39		19-1,9-0-0 8,7-1,7-0-0
				2,34			
				2,78			
				2,70	0,38	$\frac{250}{1020} - \frac{65}{1020} - \frac{600}{1010}$	
92,5 95,7 96	54,5 53,7 57	38 42 39	1,40 1,28 1,50	1,48 1,80 2,28	0,38 0,20 0,20		
124	65	59	1,1			$\frac{1260}{1006} - \frac{55}{1068} - \frac{665}{1004}$	15,6-7,5-3-0
91	46,5	44,5	1,05	5,74	0,22		
86	54	32	1,16	4,84	0,28		

B) *En France*, peu de travaux systématiques ont été consacrés à l'étude du cholestérol dans l'ictère catarrhal. MATHIVAT, dans sa thèse, envisage le taux du cholestérol dans 64 observations d'ictères catarrhaux et infectieux bénins. Mais il ne prend en considération que le cholestérol total. Il trouve des chiffres assez variables mais dans l'ensemble normaux ou un peu bas que l'auteur oppose à juste titre aux hypercholestérolémies des ictères par rétention.

Le professeur N. FIESSINGER rapporte quatre observations d'ictère bénin qui présentent des chiffres normaux tant du cholestérol total que du cholestérol estérifié, fait qu'il considère comme la règle en pareil cas.

Pour notre part l'étude de 28 observations d'ictère catarrhal ou infectieux bénin nous conduit aux conclusions suivantes :

1° Le taux du cholestérol total est le plus souvent voisin de la normale, souvent un peu au-dessous (entre 1 gr. 30 et 2 gr.), parfois légèrement au-dessus (2 gr. 20 et 3 gr.).

2° Mais par contre le chiffre des esters est presque toujours abaissé dans la phase aiguë de l'affection, c'est-à-dire avant la crise urinaire. Sur nos 28 observations nous ne trouvons que 3 cas où, à la phase pré-critique, les chiffres du cholestérol soient tout à fait normaux (obs. n° 18, 28 et 31) (1).

(1) On remarquera qu'il s'agit de cas d'ictères catarrhaux légers : les deux premiers véritablement abortifs, le troisième au décours d'un ictère catarrhal prolongé mais discret.

Certes, il ne faut pas s'attendre à trouver ici les gros effondrements constatés dans l'ictère grave. Il s'agit de diminutions le plus souvent modérées, appréciables surtout par comparaison avec le cholestérol total qui, on l'a vu, reste à peu près normal, de sorte

que le rapport $\frac{E}{T}$ est ici la meilleure expression du trouble cholestérolique. Ces rapports oscillent en moyenne de 0,30 à 0,40 au lieu des chiffres normaux de 0,60 à 0,75.

Mais pour être modéré le trouble n'en est pas moins réel, il est bien l'expression de la lésion hépatique. Et ce qui le montre à l'évidence, c'est son retour à la normale parallèle à l'évolution clinique. Comme on peut le voir, nous avons suivi cette évolution dans de nombreuses observations ; en voici quelques exemples, dans lesquels nous mettons les taux du cholestérol en parallèle avec la rétention pigmentaire et saline et où nous notons le jour de la guérison par celui de la crise urinaire.

OBSERVATION N° 21. — Jeune homme de 15 ans. Ictère catarrhal. Crise urinaire le 17^e jour.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 8 ^e jour.....	319	112	1,60	0,76	0,47
Le 20 ^e jour.....	240	32	2,13	1,14	0,56

OBSERVATION N° 29. — Ictère catarrhal. Crise urinaire le 27 jour. (Voir la courbe, fig. 1.)

		PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBR.
Le 6 ^e jour		960	128	2,13	0,32	0,15	1,48
Le 22 ^e jour		365	96	2,50	0,99	0,47	1,80
Le 40 ^e jour		320	64	2	1,25	0,62	2,28

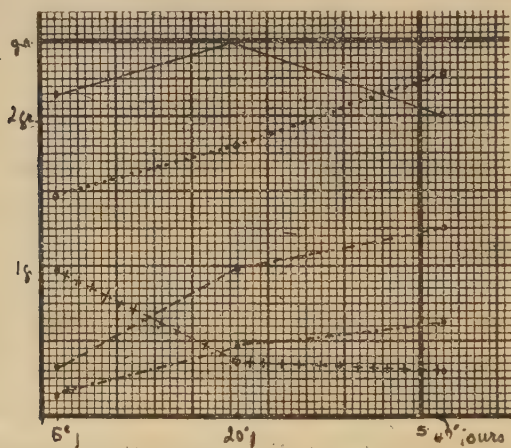


FIG. 1

— Chol. T. --- Chol. E.
 Fibrine. --- E
 ++++ Pigments. --- T

OBSERVATION N° 20. — Homme de 27 ans. Ictère catarrhal.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 12 ^e jour.....	734	73	2,15	0,77	0,35
Le 48 ^e jour.....	45	42	2,22	1,28	0,57

OBSERVATION N° 24. — Femme de 22 ans. Ictère catarrhal.
Crise le 10^e jour.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 8 ^e jour.....	547	64	2,20	0,78	0,38
Le 45 ^e jour.....	91	32	1,66	1,32	0,79

Le caractère passager contemporain de l'hépatite aiguë de ces modifications des esters est tout aussi flagrant quand on compare les dosages faits durant

la maladie avec ceux qui ont été pratiqués assez longtemps après la guérison et qui sont le témoin de l'état normal. Tels les exemples suivants :

OBSERVATION N° 15. — Ictère catarrhal.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 6 ^e jour.....	700	118	1,80	0,70	0,39
6 mois après....	—	—	2,96	2	0,67

OBSERVATION N° 25. — Homme de 45 ans. Ictère catarrhal.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 15 ^e jour.....	1680	56	2,40	0,71	0,30
1 mois 1/2 après guérison.	160	28	1,82	1,11	0,60

Tous les exemples précédents concernent des ictères catarrhaux absolument typiques :

Début assez brusque, en pleine santé apparente, par des troubles digestifs (état nauséeux, parfois vomissements, épigastralgie), souvent léger mouvement fébrile qui ne persistera pas après l'apparition de l'ictère, asthénie. L'ictère survient de 3 à 8 jours après le début de cette phase prodromique : ictère franc d'intensité variable, souvent prurigineux, cholurique et cholalurique, avec décoloration plus ou moins marquée des matières. Le volume du foie est normal ou à peine augmenté, la rate est nettement hypertrophiée. La durée de la jaunisse s'étend de 5 à 20 jours en moyenne. Ce qui caractérise la guérison c'est l'existence d'une crise urinaire assez brusque. C'est à cette affection d'étiologie inconnue mais de caractère clinique stéréotypé qu'il est convenu de réserver le nom d'ictère catarrhal.

II. - LES ICTERES INFECTIEUX BENINS (Tableau II)

Mais l'ictère catarrhal ne résume pas toutes les hépatites ictérogènes bénignes. Voici quelques exemples d'ictères bénins qui s'en distinguent par quelques côtés :

OBSERVATION N° 5. — Ce malade, âgé de 48 ans, a présenté un ictère apparu sans autre prodrome qu'un état de fatigue remontant à 1 mois. A son entrée au 6^e jour de l'ictère, on constate l'existence d'une température à 39° qui descendra en quelques jours. Autre particularité, on a constaté pendant la durée de l'ictère, à côté d'une splénomégalie banale, une augmentation progressive du volume du foie. Celui-ci, débordant seulement les fausses côtes d'un travers de doigt au 6^e jour de l'ictère, atteignait 5 jours après 17 cm. de hauteur sur la ligne mamelonnaire. La crise urinaire s'est produite dès le 15^e jour. L'hépatomégalie a persisté après guérison de l'ictère.

Voici les chiffres concernant ce malade :

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 10 ^e jour.....	480	< 8	1,90	0,75	0,40
Le 22 ^e jour.....	160	< 8	2	1,10	0,55
Le 30 ^e jour (15 jours après guérison de l'ictère.....)	91	< 8	2,10	1,15	0,55

OBSERVATION N° 7. — Homme de 63 ans. Ictère aigu fébrile au cours d'une asystolie avec hépatomégalie :

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 12 ^e jour.....	182	48	1,30	0,51	0,39
Le 28 ^e jour.....	80	32	1,50	0,80	0,53

Voici maintenant deux observations de spirochètose ictérigène avec séro-diagnostic positif.

OBSERVATION N° 11. — Le malade, âgé de 56 ans, entre dans le service pour une poussée fébrile à 39° accompagnée de courbatures et de myalgie. Apparition de l'ictère 2 jours après son entrée, alors que la température s'abaisse. L'ictère décroît progressivement, il n'y a pas eu de rechute. Séro-diagnostic positif.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	URÉE
1 ^{er} j. de l'ict..	—	—	—	—	—	2,43
5 ^e »	—	—	—	—	—	1,60
7 ^e »	480	104	2,11	0,88	0,42	0,64
26 ^e »	160	64	2,30	1,16	0,50	0,35
42 ^e »	80	30	2,15	1,07	0,50	
4 mois 1/2 apr.	32	< 8	2	1,25	0,62	

OBSERVATIONS N° 12. — Homme âgé de 41 ans, entre dans le service pour un ictère datant du 10 juin 1941. Le début de la maladie remonte au 5 juin, il a été brusque avec fièvre élevée et courbatures généralisées. L'apparition de l'ictère s'est accompagnée d'une baisse progressive de la température qui atteint la normale le 17 juin. 3 jours après, rechute thermique qui persiste pendant 8 jours (du 20 au 28 juin). Pas d'augmentation de l'ictère au moment de la rechute mais poussée azotémique.

DATE	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	URÉE
12 juin.....	128	< 8	1,77	0,95	0,54	1,32
21 juin.....	—	—	—	—	—	0,20
26 juin (rechute thermique)...	9	< 8	2,14	1,25	0,58	0,55

Ces dosages témoignent de l'existence dans la spirochètose d'une hépatite modérée et rapidement régressive. Dans la deuxième observation il est intéressant de noter que la rechute à la fois thermique et rénale ne s'est pas accompagnée d'une rechute hépatique.

III. - LES ICTERES TOXIQUES (Tableau II)

Nous mettons à part un cas probable d'ictère par intoxication arsénicale; son intérêt consiste dans les chiffres très élevés du cholestérol total au début de l'affection. Rappelons à ce propos que ADLER et LEMMEL ont précisément signalé une hypercholestérolémie dans leurs ictères par « hépatose ». Elle est ici particulièrement importante mais coïncide avec une diminution relative du taux des esters. A mesure que se fait l'évolution clinique les chiffres du cholestérol total et estérifié s'abaissent mais proportionnellement moins pour les esters de sorte que le rapport $\frac{E}{T}$ augmente progressivement. L'évolution de ce rapport témoigne donc bien de l'existence d'une hépatite et de son amélioration secondaire.

OBSERVATION N° 8. — Ce malade, âgé de 29 ans, entre dans le service pour une jaunisse dont le début ressemble à celui d'un ictère catarrhal, mais qui est survenue après absorption par la bouche de 4 gr. de Stovarsol en 15 jours (traitement pour un lichen plan). Période préictérique : courbatures, céphalée, douleurs abdominales, vomissements, température à 39° pendant 4 jours. Foie : normal. Rate un peu grosse. L'augmentation du taux des urines ne se fera pas d'une façon critique mais très progressivement, de même que l'ictère ne s'effacera que très lentement. Durée totale de la maladie : 40 jours.

— Examens :

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Le 9 ^e jour.....	1600	182	5,70	2	0,35
Le 17 ^e jour.....	840	128	3,08	1,66	0,54
Le 26 ^e jour.....	480	128	2,50	1,36	0,54
Le 36 ^e jour.....	160	64	2	1,24	0,62

Comme on le voit chez tous ces ictères d'origine diverse, on retrouve les mêmes modifications du cholestérol, témoignant de l'existence d'une hépatite. Quelle que soit la cause de cette hépatite, de même que pour l'ictère catarrhal, ce qui est frappant c'est de constater le parallélisme entre la régression de

l'ictère et l'amélioration du rapport $\frac{E}{T}$.

A l'inverse, dans les cas plus rares où l'évolution se fait vers l'aggravation on constate une diminution

parallèle du rapport $\frac{E}{T}$. Tel est le cas de l'ictère catarrhal aggravé avec mort au 35^e jour, dont nous avons déjà cité les chiffres au chapitre de l'ictère grave (obs. n° 3).

Mais avant de donner définitivement à l'abaissement des esters du cholestérol la signification d'un test d'hépatite, il faut examiner si cet abaissement n'est pas commun à l'ictère par hépatite et aux ictères d'autre origine, s'il n'est pas le fait de l'ictère lui-même indépendamment de l'atteinte cellulaire.

IV. - LES ICTERES PAR OBSTRUCTION CHOLEDOCIENNE

Dans leur travail de la *Presse Médicale*, MM. Guy LAROCHE, GRIGAUT et COSTES disent que « l'abaisse-

ment du rapport $\frac{E}{T}$ est une règle presque absolue dans l'ictère, quelle qu'en soit la nature : néoplasique, lithiasique, etc... » En réalité le problème se pose

différemment. L'évolution des ictères par obstruction cholédocienne se fait en deux phases :

— une période plus ou moins longue où la rétention biliaire constitue toute la maladie;

— et une étape secondaire où apparaissent des signes de décompensation cellulaire due à l'hépatite par cholostase.

1° Dans la première phase le fait le plus évident est l'élévation du taux du cholestérol total. MATHIVAT insiste sur le caractère habituel de cette augmentation qui constitue un bon test de discrimination d'avec

les ictères par hépatite. Quant au rapport $\frac{E}{T}$ — il est alors normal. Voici quelques exemples de ce type :

OBSERVATION N° 33. — Ictère par obstruction calculeuse du cholédoque chez une femme âgée de 74 ans. Ictère datant de 4 mois mais relativement peu intense et variable.

DATE	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBR.
14 mai	975	120	2,30	1,25	0,54	6,21
16 juin.....	320	80	3,20	1,79	0,56	

L'ablation opératoire du calcul entraîna la guérison.

OBSERVATION N° 34. — Obstruction néoplasique du hile hépatique.

DATE	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBR.
1 mois après le début.	612	—	2,30	1,15	0,50	6,53
2 mois après ..	—	—	2,30	1,37	0,59	6,46

OBSERVATION N° 35. — Ictère par néo du pancréas.

1^{er} examen, 2 mois après le début de l'ictère :

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBRINE
				T	
820	224	3,64	2,50	0,69	4,38

Une intervention de dérivation ayant été pratiquée (choledoco-duodenostomie par le Dr SOUPAULT), voici les examens 20 jours et 1 mois 1/2 après l'opération :

DATE	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBR.
					T	
20 jours après..	249	8	2	1,43	0,71	4,10
1 mois 1/2 apr..	35	8	1,57	—	—	—

L'intérêt de cette observation est de bien montrer l'influence de la suppression de la cholostase sur la cholestérolémie.

2° Dans la seconde phase au contraire, alors que le cholestérol total peut rester à des chiffres un peu élevés ou apparemment normaux, la fraction estérifiée s'abaisse parfois très notablement. Cet abaissement est, ici comme ailleurs, le témoin de l'insuffisance cellulaire qui se trouve surajoutée à la cholostase et la constatation d'une diminution du rapport

$\frac{E}{T}$ a une valeur pronostique fâcheuse, en particulier à l'égard d'une intervention éventuelle. En voici également quelques exemples :

OBSERVATION N° 36. — Il s'agit d'un ictère par néoplasme de la tête du pancréas, datant de 3 mois. Les examens ont été faits peu de jours avant la mort :

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBRINE
				T	
1.280	—	2	0,27	0,13	7,46

OBSERVATION N° 37. — Ictère lithiasique remontant à 2 mois :

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
960	64	1,87	0,60	0,32

Cette observation est assez démonstrative. Les chiffres du cholestérol témoignent d'une insuffisance hépatique que corroborait une grosse perturbation de l'épreuve de la diurèse provoquée. La malade mourut des suites opératoires et à l'autopsie on put constater l'existence d'un foie cirrhotique.

Ainsi dans les ictères par obstruction cholédocienne, l'augmentation du cholestérol total est un signe de rétention biliaire, l'abaissement des esters, un signe d'atteinte cellulaire secondaire, d'hépatite par cholestase. La mesure des deux fractions du cholestérol a donc ici à la fois une valeur diagnostique et pronostique.

— Quant aux ictères d'origine sanguine, ils comportent des chiffres de cholestérol en tous points normaux comme il fallait s'y attendre. C'est ce que montre l'observation suivante :

OBSERVATION N° 38. — Ictère hémolytique chez un enfant :

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
184	0	2,36	1,21	0,54

◇ ◇ ◇

De l'ensemble des faits qui précèdent on peut donc conclure que l'abaissement isolé de la fraction estérifiée du cholestérol constitue un test biologique liminal de l'insuffisance hépatique.

CHAPITRE V

Le syndrome cholestérolémique dans les cirrhoses

En appliquant à l'étude des cirrhoses une méthode d'exploration fonctionnelle, on se heurte à des difficultés particulières. Il ne s'agit plus ici en effet, comme dans les hépatectomies expérimentales, d'un syndrome pur où les perturbations sont directement et exclusivement liées à la quantité de parenchyme supprimé, ou bien, comme dans les hépatites ictériques, d'affections où les lésions cellulaires du foie sont si évidentes et si prépondérantes qu'on doit nécessairement leur attribuer l'ensemble des troubles constatés.

Dans les cirrhoses, au contraire, il s'agit d'abord d'une affection pluriviscérale, d'une maladie de système où s'intriquent les troubles provoqués par la lésion des divers organes. C'est ce qu'a montré le professeur ABRAMI, en rattachant en particulier les troubles du métabolisme glucidique à l'atteinte du

pancréas, et le syndrome hémogénique à la participation splénique.

En second lieu, la symptomatologie hépatique elle-même est conditionnée par deux ordres de lésions :

— d'une part la sclérose du mésenchyme, responsable au moins des troubles mécaniques du syndrome d'hypertension portale tel que l'ont édifié les travaux classiques du professeur VILLARET;

— et d'autre part, l'hépatite parenchymateuse dont les poussées, comme y a insisté le professeur N. FIESINGER, jouent un si grand rôle dans l'évolution des cirrhoses.

En ce qui concerne le cholestérol, les résultats des ablations expérimentales du foie, comme l'étude des hépatites ictériques nous ont conduit à la conclusion qu'il s'agit d'une épreuve de signification purement hépatique et plus précisément d'exploration cellulaire du foie. Nous devons donc nous attendre à voir, au cours des cirrhoses, les variations du cholestérol liées à l'évolution de l'hépatite parenchymateuse.

C'est à cette vérification qu'est consacré le présent chapitre. Pour suivre le plan que nous nous sommes tracé, nous étudierons successivement, au cours des cirrhoses, les modifications du cholestérol sanguin dans les grands accidents puis dans les manifestations atténuées de l'insuffisance hépatique.

I. - LES CIRRHOSES MORTELLES (Tableaux IV. et V)

Il est un cas où s'impose avec évidence, dans les cirrheses, l'existence d'une grande insuffisance hépatique : c'est celui des épisodes terminaux où la mort survient non pas par un accident intercurrent mais par déchéance progressive du foie, dans le coma hépatique, bref dans ce qu'on a coutume d'appeler l'ictère grave terminal des cirrheses. Nous avons groupé ces cirrheses mortelles en deux tableaux (IV et V) :

— dans l'un (tableau IV), elles sont classées d'après leur durée de survie;

— dans l'autre (tableau V) se trouvent réunies quelques observations de cirrheses qui ont pu être suivies jusqu'à leur mort.

Les enseignements de ces tableaux sont concordants et saisissants :

D'abord on voit combien dans l'ensemble les chiffres du cholestérol total mais surtout de la fraction estérifiée, sont au-dessous de la normale.

D'autre part, on constate que dans les cirrheses classées dans le tableau IV, les chiffres s'abaissent de plus en plus à mesure que le temps de survie diminue. On atteint ainsi une région terminale où les taux sont extrêmement bas, aussi bien pour le cholestérol libre que pour les esters.

TABLEAU IV. — CIRRHOSSES MORTELLES

N°	NOM	OBSERVATION	DATE DE SURVIE en jours	Pigm ^a mgr	Sels mgr	Ch. T o/oo	Ch. E o/oo
39	JOL... F	C. ascit. S. hémorr.	75	240	56	1,75	0,69
40	LEP... F	C. chez un syphil.	70	92	< 8	0,80	0,35
41	PARL... F	C. + Polynévrite.	56			1,67	
42	LOCH... H	C. hypert. ascit.	50	128	32	1,27	0,55
43	LE BA... H	C. de Laennec.	42			1,50	
44	FLEU... F	C. hypertr. Mort d'I.G.	30	840	64	3,07	1,11
45	COL... H	C. ascit. Ict. S. hémorr. Splénectom.	28	532	56	3,33	0,94
46	GAB... H	C. éthyl. Mort par I.G.	28	20	32	1,76	0,88
47	DUM... H	C. hypert. I.G. term.	26	1.380	146	2,42	0,59
48	CHAG... H	C. ascit. I.G. term.	24			1,95	
49	SOUL... H	C.	22	273		1,48	
50	SILV... F	C. et Péritonite fibr.	19	547	98	2,35	0,97
51	GRAN... H	C. éthyl. Tabès fruste.	18	45	35	2,05	1
52	DERV... H	C. de Laennec. Ict.	18	182	16	1,76	0,50
53	PORQ... F	C. maligne.	15	176		2,72	
54	RIPH... F	C. hypert. ascit.	8			1,70	
55	DUR... F	C. éthylo-syphil. Br. pn. terminale.	8			2	0,79
56	GAUL... H	C. de Laennec.	7			1,40	0,75
57	BOUC... F	C. hypert. ict. Mort par septicémie.	4	1.600	170	2,52	0,32
58	LOY... H	C. hypertr. anasarque. I.G. term.	4	400	< 8	2,10	0,90
59	BIG... H	C. de Laennec. Coma hépath. term.	3	80		1,12	
60	CHAG... H	C. de Laennec. I. G. term.	2	1.060		1,45	traces
61	HÉR... H	C. maligne.	1	200	20	1,36	0,60
62	FOR... H	C. hypert. S. ict. œd. terminal.	1	1.280	255	1,21	1
63	MULL... H	C. éthyl. I.H. aiguë. Mort par hémorr. di- gest.	1	23	< 8	0,90	0,22
64	DUB... H	C. de Laennec.	1	320	32	1,86	0,18
65	BLAN... H	C. maligne.	1	20		0,75	traces
66	ALL... H	C. de Laennec. Ascite fistulisée.	1	80	< 10	0,47	traces

TABLEAU IV. — CIRRHOSÉS MORTELS

rot. T	Alb.	Glob.	A G	Fibrine	Urée	Glucose	Galact.
39	32	37	0,86	1,90			11,4—14—3,4—1,9
99	75,5	23,5	3,2	1,06	0,25	1,10	
				2,04	0,43		traces—traces—traces—0
				3,15	0,35	1,28	18,3—5,9—4,8—5
					0,21	1,10	
71	19	52	0,37				
71,5	32,5	39	0,82	1,02			15— —8,5—0
73	38,5	34,5	1,10	2,01	0,26	0,96	
74	22	52	0,43	5,04			42,2—11,2—15,6—5,6
78	26,5	51,5	0,58	3,48			29,3—20,9—4,5—1,8
73	34	39	0,87		0,27		
						0,86	
74	26,5	47,8	0,55	3,10	0,20		12,8—13,5—5,8—1,5
71	14,5	56,5	0,25	2,81		1,14	9,1—4,7—4
82	31	51	0,62	1,62	0,26	1,21	
79	23	56	0,41		0,25		
					0,15		33—5,6—0—0
				3,60			
77	33,5	43,5	0,77	2,97	1,10	0,96	
79	22	57	0,40		0,25		
					1,20		
56	16	40	0,40	2,20	0,45	1,20	
74	37	37	1	3,90			
80	41	39	1	2,40	0,35	1,46	
89	40	49	0,82				
88	22	66	0,33		0,32		
60	33	27	1,2		0,51		

En voici quelques exemples :

OBSERVATION N° 63. — Cirrhose éthylique. Insuffisance hépatique aiguë, mort le 1^{er} juillet 1941 par hémorragies digestives.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
1 jour avant la mort.....	0,90	0,22	0,24

OBSERVATION N° 64. — Cirrhose de Laennec.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
1 jour avant la mort.....	1,86	0,18	0,10

OBSERVATION N° 65. — Cirrhose maligne aiguë. Foie atrophié. Ascite et œdèmes ++.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
1 jour avant la mort.....	0,75	traces	

Rien de plus significatif que de rapprocher ces chiffres de la période terminale des cirrhoses, de ceux des ictères graves primitifs aigus ou subaigus (voir chap. III) : même abaissement massif du cholestérol total jusqu'à la moitié ou au tiers de la normale, même effondrement des esters qui peuvent disparaître presque complètement. C'est en fait le même tableau clinique et biologique, celui de la destruction totale du foie. Réalisé primitivement et en quelques jours par exemple dans la maladie de Rokitanski, il est dans les cirrhoses le terme plus ou moins lointain d'une évolution chronique, l'accident terminal provoqué, sur un foie jusqu'alors progressivement détruit, par une ultime poussée d'hépatite parenchymateuse.

Les observations du 2^e tableau (tableau V) per-

mettent de suivre cette évolution dans plusieurs cas particuliers. En voici quelques exemples plus spécialement démonstratifs.

OBSERVATION N° 60. — Cirrhose de Laennec. Ictère grave terminal.

	CH. T	CH. E	<u>E</u>
			T
24 jours avant la mort.....	1,95	—	—
2 jours avant la mort.....	1,45	traces	—

OBSERVATION N° 70. — Cirrhose éthylique. Ictère grave terminal.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	<u>E</u>
					T
2 mois 1/2 av. la mort..	274	73	2,44	1,11	0,45
14 jours » » ..	319	128	1,83	0,98	0,53

OBSERVATION N° 75. — Cirrhose de Laennec chez un syphilitique.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	<u>E</u>
					T
5 mois avant la mort..	70	145	2	1,40	0,70
3 mois » » ..	319	< 8	1,11	0,62	0,56
2 mois » » ..	240	< 8	1,76	1	0,56
1 mois » » ..	120	32	1,76	0,86	0,47
1 jour » » ..	240	< 8	1,50	0,70	0,46

Cette observation est un bon exemple des « ondes évolutives » des cirrhoses. On peut suivre sur la courbe que nous reproduisons (fig. n° 2) les variations survenues au cours des cinq derniers mois de la maladie :

— une première poussée de décompensation au troisième mois;

— une amélioration passagère traduisant la régression de cette poussée;

— puis une nouvelle aggravation aboutissant à la mort.

TABLEAU V. — CIRRHOSES MORTELLES

N°	NOM	OBSERVATION	DATE DE SURVIE	Pigm ¹⁴ mgr	Sels mgr	Chol. T gr.	Chol. E gr.	E T
67	REYL... H	C. cardioethyl. I. G. term.	1 an. 35 jours.	46	< 8	1.60 1.46	0.95 0.85	0.58 0.58
68	CHA... H	C. hypert., 1 ^{re} poussée ascit. 2 ^{re} poussée	3 mois 1/2 3 mois. 2 mois 1/2	360 532 840	36 56 36	3.88 3.36 3.12	1.46 1.29 0.89	0.51 0.38 0.28
69	LAIG... F	C. hypert. ascit.	4 mois. 12 jours.			2.60 1.40		
70	FAI... H	C. de Laennec. I. G. term.	2 mois 1/2 14 jours.	274 319	73 128	2.44 1.83	1.11 0.98	0.41 0.51
71	LAG... H	C. de Laennec. Mort de péritonite su- raiguë avec hématé- mèse.	1 mois. 15 jours.			1.76 1.22		0.31
72	DIED... H	C. de Laennec BW +	11 mois. 7 mois. 5 mois. 2 mois. 1 mois.	33 32 17 56	0 < 8 < 8	1.60 1.81 1.60 2	0.90 1.07 0.40 0.80	0.56 0.51 0.25 0.40
73	CHAG... H	C. de Laennec. I. G. term.	24 jours. 2 jours.			1.95 1.45		
74	FAV... H	C. de Laennec. Polysérite fébrile.	20 jours. 2 jours.	140 1.250		1.20 1.30	0.35 0.55	0.30 0.41
75	DUP... H	C. de Laennec chez un syphilit.	5 mois. 3 mois. 2 mois. 1 mois. 1 jour.	70 319 240 120 240	145 < 8 < 8 32 < 8	2 1.11 1.76 1.76 1.50	1.40 0.62 1 0.86 0.70	0.70 0.51 0.50 0.41 0.40
76	LEL... H	C. atrophique syn. ic- téro-œdémateux term.	2/4 8/4 13/4	83 80 128	10 < 8 < 8			
						2.50 1.87		
							0.78	0.41

TABLEAU VI. — CIRRHOSES DIVERSES

77	AB... H	C. de Hanot. datant de 1 an 1/2.	28-10-41. 2-12-41. 2-4-42.	480 — —	8 — —	2.30 2 2.50	0.85 0.90 1.30	0.31 0.41 0.51
78	PIER... H	C. de Hanot.	4-1-42.	480	64	1.88	1.11	0.51
79	AVOR... H	C. pigmentaire.	5-4-41.	22	0	1.32	0.70	0.51
80	MOV... H	C. pigmentaire.	2-4-41.	16	< 8	1.60	0.75	0.40
81	LE Co... H	<i>id.</i>	24-2-41. 19-3-41. 16-6-41.	320 — 160	< 8 — < 8	1.68 1.40 1.25	0.99 0.75 0.50	0.51 0.51 0.41
82	DECT... F	Cancer sec. du foie. 2 jours avant la mort.	12-1-41.	1400	144	2.80	0.25	0.08

TABLEAU V. — CIRRHOSSES MORTELLES

Prot. T o/oo	Alb. o/oo	Glob.	A — G	Fibrine	Urée	Glucose	Diurèse	Galact
61	30	31	0.95	2.50	0.20			5,2—0—0—0
69	29	40	0.72	2.46	0.30			10,4—1,3—1,2—0
98	38	60	0.37	3.45	0.52			
70	32	38	0.84	1.88 1.84	0.26			
114	60	54	1.11		0.29			
78	25	53	0.47		0.20			
				1.16 1.10	0.34			14—9,3—4,5
80	22	58	0.37		0.45	0.99	$\frac{290}{1023} - \frac{25}{1027} - \frac{160}{1024}$	Traces—traces—0—0
84	23	61	0.37		0.20			
82	40	42	0.94	2.20	0.33			
70	14	56	0.25	2.60	0.24			
65	30.5	34.5	0.37	1.92	1.05			
78	26.5	51.5	0.43	5.04 1.58				
78.5	45.5	33	1.38		0.51			
93	68	25	2.76	1.71	0.58			
86	31	55	0.56	1.60	0.68			
78	17	61	0.30	1.60		1.20		
93	38	55	0.68	2.30	0.90			
83	41	42	1	2.75				
78.5	55	23.5	2.30	2.20	0.45	0.88		

TABLEAU VI. — CIRRHOSSES DIVERSES

59	29	30	0.96	4.1	0.26	1.10		
—	—	—	—	3.8	0.26			
—	—	—	—	4.2	0.35	0.90		
99	57	42	0.36	4.84	0.22	1.72	$\frac{1750}{1010} - \frac{350}{1010} - \frac{2000}{1010}$	
70	—	—	—	2	0.19			
92	33	59	0.55					
89	38	51	0.74	—	0.28	0.91		
78	33.5	44.5	0.75	2.40 —	0.18	0.80		
66	22	44	0.50		0.40			0—traces—4—0

Comme on peut le voir dans les cirrhoses graves, l'abaissement intéresse à la fois le cholestérol total



FIG. 2

——— Chol. T. +++ Pigments.
 - - - - Chol. E. - . . . - $\frac{E}{T}$

et sa fraction estérifiée, mais il est beaucoup plus marqué en général pour les esters de sorte que le rapport $\frac{E}{T}$ est nettement diminué.

Parfois cependant le cholestérol total diminue aussi rapidement ou même plus rapidement que les esters. C'est dans de tels faits qu'on peut voir un rapport $\frac{E}{T}$ sensiblement normal :

OBSERVATION N° 56. — Cirrhose de Laennec.

	Ch. T	Ch. E	$\frac{E}{T}$
7 jours avant la mort.....	1,40	0,75	0,53
ou même un rapport augmenté :			

OBSERVATION N° 62. — Cirrhose hypertrophique. Syndrome ictéroascitique aigu terminal.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
2 jours avant la mort.....	1,21	1	0,83

Mais dans tous ces cas le fait essentiel est la diminution importante des deux constituants du rapport. D'ailleurs quand on suit le même malade on voit qu'il s'agit là d'oscillations d'une des fractions cholestéroliques précédant temporairement l'autre dans leur course descendante (obs. n° 75).

Dans des faits pas très exceptionnels (nous en relevons 5 cas, obs. n°s 44, 45, 47, 57 et 68), les chiffres du cholestérol total restent normaux ou même élevés et c'est le seul effondrement des esters et par conséquent la chute du rapport qui traduit l'aggravation. Nous en citons trois exemples :

OBSERVATION N° 47. — Cirrhose hypertrophique. Ictère grave terminal.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
26 jours avant la mort..	1.280	146	2,42	0,59	0,24

OBSERVATION N° 68. — Cirrhose hypertrophique. Syndrome ictéro-ascitique. Mort en février 1939.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
29 nov. 1938.....	360	36	3,88	1,46	0,52
6 déc. 1938.....	532	56	3,36	1,29	0,38
18 déc. 1938.....	840	56	3,12	0,89	0,28

OBSERVATION N° 57. — Gros foie. Ictère grave. Mort par poussée septicémique.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
4 jours avant la mort..	1.600	170	2,52	0,32	0,12

(Remarquons que dans ces quelques cas, il s'agit de cirrhoses franchement ictérigènes, parfois de syndromes ictéro-ascitiques terminaux avec rétention pigmentaire croissante jusqu'à la mort (obs. n° 68). Cette formule cholestérolique évoque celle des hépatites par cholostase dans les ictères par rétention et on pourrait se demander si, dans de tels faits, l'ictère surajouté ne serait pas dû en partie à une rétention biliaire intra-hépatique dont témoignerait l'augmentation parallèle de la cholémie et du cholestérol total.)

Quant au degré de la chute cholestérolique dans les cirrhoses il semble lié dans une certaine mesure à la rapidité et à la brutalité de l'évolution terminale. C'est dans les cirrhoses malignes ou dans les poussées aiguës d'hépatite terminale qu'on trouve les chiffres les plus bas (obs. n°s 65, 61 et 60).

Ainsi l'étude de la période terminale des cirrhoses graves nous conduit à constater l'existence, avec des modalités évolutives, du syndrome d'effondrement cholestérolémique de la grande insuffisance hépatique.

II. - POUSSEES REGRESSIVES DES CIRRHOSSES (Tableau VIII)

Nous allons maintenant envisager les cirrhoses d'évolution moins grave et en particulier dans un premier groupe celles où, à une poussée de décompensation fait suite une phase d'amélioration progressive. Il s'agit de cirrhoses presque toutes hypertrophiques où la décompensation s'est traduite par une poussée d'ascite, d'œdème ou d'ictère et qui ne sont pour la plupart améliorées (assèchement des œdèmes et de l'ascite, disparition de l'ictère). Tableau n° VIII. Ce tableau nous apporte un élément intéressant d'ordre évolutif : celui du parallélisme entre l'augmentation de la cholestérolémie et l'amélioration clinique.

Le plus souvent cette augmentation intéresse les deux constituants, mais est plus marquée pour les esters, d'où amélioration du rapport. Ainsi :

OBSERVATION N° 109. — Cirrhose hypertrophique. Ascite et œdèmes. Asséchée en mai 1938.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
29 avril	2,14	—	—
13 juin	2,25	1,03	0,46
8 juillet	2	1,11	0,55
7 septembre	2,56	1,49	0,58

OBSERVATION N° 110. — Cirrhose non hypertrophique. Anasarque. Presqu'asséchée en mars 1941.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
20 décembre 1940.....	1,60	0,90	0,56
7 avril 1941.....	1,81	1,07	0,59

TABLEAU VIII. — CIRRHOSES - POUSSÉES REGRESSIVES

N°	NOM	OBSÉRVATION	DATE	Pigm ¹²	Sels	Ch. T	Ch. E	
107	FOUR... F	C. hypert. ascite, œd. Asséchée fin juin 38.	20-5-38 29-6-38 8-9-38	13		2 2.13 2.74	0.81 0.99 1.13	0. 0. 0.
108	DELO... F	C. avec anasarque. Foie de vol. N. Asséchée début janvier 38.	6-11-37 28-11-37 6-1-38			1.05 1.60		
109	DUM... F	C. hypert. ascite, œd. Asséchée en mai 38.	28-4-38 13-6-38 8-7-38 7-9-38	40		2.14 2.25 2 2.56	1.03 1.11 1.49	0. 0. 0.
110	DIET... H	C. non hypert. anasar- que presque asséchée en mars 41.	20-12-40 7-4-41	35 48	< 8 32	1.60 1.81	0.90 1.07	0. 0.
111	TRD... H	C. ascit. hypert. assé- chée en janvier 39.	14-11-38 17-1-39	266 80	16 93	1.77 2.47	0.69 0.93	0. 0.
112	BOUR... H	C. hypert. ascite, œd. Améliorée fin mars 41.	21-3-41 16-4-41	130 32	< 8 16	2.14 2	1.07 1.08	0. 0.
113	CHAM... H	C. hypert. ascite, œd. Asséchée fin janvier 41.	2-1-41 13-2-41	4 14	0 < 8	1.45 2.33	0.43 0.90	0. 0.
114	Bos... H	C. hypert. anascit.	2-11-40 6-1-41			1.75 1.85	0.95 1.10	0. 0.
115	RUL... F	C. hypert. ascite, œd.	27-1-41 14-3-41 2-4-41 22-4-41	350 40 160 120	256 < 8 128 72	1.20 1.62 1.82 1.76	0.37 0.96 0.88 1	0. 0. 0. 0.
116	AVE... H	C. hypert. ascite, œd. Amélioré rapidement.	30-12-41 9-1-42	40 80	64 32	2 1.33	1 0.84	0. 0.
117	MAD... H	C. hypert. ascite, œd.	19-4-39 20-7-39	80 45	55 85	2.43 1.57	1.08 1.02	0. 0.
118	COL... H	C. cardiaque.	25-10-41 9-1-42 28-2-42 10-4-42 25-4-42	165 106 70 109 80	< 8 < 8 < 8 < 8 < 8	1.87 1.43 1.25 1.50 1.83	0.83 0.90	0. 0.

TABLEAU VIII. — CIRRHOSSES - POUSSÉES REGRESSIVES

rot. T	Album.	Glob.	A G	Fibrine	Urée	Glucose	Diurèse			Galact.
							400	270	300	
55	14.5	40.5	0.36		0.20		1010	1004	1009	5.5-8.4-1.4-2.7
88	46.5	41.5	1.11	4.64			1350	1000	1200	
80	36	44	0.83	3.78			1009	1007	1007	7.1-0-0-0
63	18	45	0.40			1.02	995	198	560	
72	48	24	2	3.34		0.88	1004	1006	1007	4,3-8,3-0-0
							112	45	130	
				3.99			1018	1013	1015	
92	47.5	44.5	1.06		0.58		625	187	4200	7,6-0-0-0
75	34.5	40.5	0.86	4.68			1010	1000	1005	
84	23	61	0.37				1100	500	800	6,2-1,3-0-0
83	40	43	0.94				1010	1012	1011	
90	38	52	0.73	6.82						
58	19.5	38.5	0.50	4.92	0.38					
78	39	39	1	7.03	0.28					
67	49	18	2.7							
70	46	24	1.9	4						
78	48	30	1.6	3.50	0.25					
				4.50	0.23					
82	57	26	2.17							
73	29	44	0.64	1.80	0.30					
79	34	45	0.74							
64	35	30	1.20	2.22						
83	51	32	1.59		0.20					
78	47	31	1.50				780	100	250	11-14,4-1,8-0
79	36	43	0.83				1015	1015	1012	
							1000	105	1000	3,6-6,1-0-0
							1010	1015	1010	
77.7	48	29.7	1.60	2.72						
87	54	33	1.66	1.50						
77	52.5	24.5	2.1	1.44						
69	36	33	1.07	3.76						
80	45	35	1.28	4.82						

OBSERVATION N° 113. — Cirrhose hypertrophique ascitique et œdémateuse. Améliorée et asséchée en février 1941.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
2 janvier	1,45	0,43	0,29
13 février	2,35	0,90	0,38

Parfois l'amélioration prédomine soit sur le cholestérol total, soit sur les esters, de sorte que le rapport

$\frac{E}{T}$ subit quelques fluctuations :

OBSERVATION N° 107. — Cirrhose hypertrophique ascitique et œdémateuse. Asséchée en fin juin 1938.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
20 mai	2	0,51	0,25
29 juin	2,13	0,99	0,46
8 septembre	2,74	1,13	0,41

OBSERVATION N° 111. — Cirrhose hypertrophique ascitique. Asséchée en janvier 1939.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
14 novembre 1938.....	1,77	0,69	0,39
17 janvier 1939.....	2,47	0,93	0,37

Dans des faits plus rares l'amélioration du rapport coïncide avec un abaissement des deux composants :

OBSERVATION N° 117. — Cirrhose hypertrophique ascitique. Ascite asséchée de décembre 1938 à juin 1939.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
19 avril 1939	2,43	1,08	0,44
20 juillet 1939	1,57	1,02	0,65

OBSERVATION N° 116. — Cirrhose hypertrophique ascitique.
Améliorée assez rapidement (une seule ponction).

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
30 décembre 1941	2	1	0,50
9 janvier 1942	1,33	0,84	0,63

III. - CIRRHOSES COMPENSEES (Tableau VII)

Enfin le dernier tableau (n° VII) groupe les cas de cirrhoses bénignes ou stabilisées. On y constate que les chiffres du cholestérol total sont aux environs de la normale, à peine abaissés ou même parfois, nettement élevés. Quant aux taux des esters, il est normal ou abaissé, de sorte qu'on peut distinguer dans cette catégorie deux groupes :

1° D'une part les cirrhoses où le rapport $\frac{E}{T}$ est sensiblement normal (8 cas sur 20).

2° D'autre part ceux où ce rapport est abaissé au-dessous de 0,50 (12 cas).

On se trouve donc ici, comme pour l'ictère catarrhal, devant des cas limites. Dans le premier groupe, l'atteinte cellulaire est trop peu marquée pour se traduire par une modification du cholestérol. Dans le deuxième au contraire, l'abaissement des esters donne une expression humorale à l'insuffisance hépatique débutante.

TABLEAU VII. — CIRRHOSES COMPENSÉES

	NOM	OBSERVATION	DATE	Pigm ^{te}	Sels	Ch. T	Ch. E	E T
3	LE GA...H	C. hypert. anascit.	2-3-39	106	112	3.33	1.54	0
4	BAN... H	C. hypert. anascit.	31-1-39			1.80	0.89	0
5	MAR... H	C. hypert. anascit.	17-8-38			1.40		
6	MAG... H	C. hypert. anascit.				1.30		
7	BIR... F	C. hypert. anascit. Syphil.				2.05		
8	DUP... H	C. hypert. anascit.	11-12-35			1.80		
9	COUR... H	C. hypert. anascit.		28	< 8	1.58	0.65	0
0	LIAM... H	C. hypert. anascit.	25-4-42	80	< 8	2.09	0.65	0
1	BAN... H	Gros Foie éthyl.	14-2-39	30	32	2.14	1.31	0
2	TIS... F	Gros Foie éthyl. Syphil.		140	48	2.28	1.33	0
3	Boz... H	Gros Foie éthyl.	5-39	22	42	2.40	1.31	0
4	BOD... H	Gros Foie éthyl.	28-4-39 31-5-39	54 34	56 56	2.43 3.22	0.97 0.97	0 0
5	COUR... H	Gros Foie éthyl.	30-11-40	15	0	1.50	0.42	0
6	THOM...H	C. hypert. anascit., œd.	4-4-39	11	36	1.81	0.97	0
7	CHAM...H	C. hypert. anascit., œd.	18-12-41	64	< 8	1	0.50	0
8	SEV... F	C. non hypert. ascit. (datant de 7 ans).	3-2-42	18	< 8	1.33	0.60	0
9	REN... F	C. ascitique. (datant de 3 ans).	13-1-39	638	196	1.61	0.73	0
00	RIF... F	C. hypert. ascite, œd. (datant de 1 an 1/2).	22-4-41	64	16	1.76	1.03	0
01	GANT...H	C. éthyl. ascite, œd.	12-10-40			2.65	1.05	0
02	VACH... F	C. hypert. ascite, œd. (datant de 4 mois).	18-7-41	140	< 8	1.43	0.60	0
03	MERV... F	C. hypert. ascite, œd. (datant de 2 mois).	29-6-41	10	64	1.82	1	0
04	THO... F	Foie cardiaque.		240	73	2.89	1.30	0
05	DRUI... H	C. cardiaque.	5-11-41	64	32	1.81	0.88	0
06	PERR... F	C. hypert. ascite.	19-4-39	133	56	3.07	1.29	0

TABLEAU VII. — CIRRHOSES COMPENSÉES

Prot. T	Alb.	Glob.	$\frac{A}{G}$	Fibrine	Urée	Glucose	Diurèse	Galact.
				3.12	0.49			2,4-0-0-0
					0.40	0.86		7,5-6-7-2,8
					0.42		$\frac{1175}{1006} - \frac{625}{1005} - \frac{950}{1008}$	0-0-0-0
85	34	51	0.66	3.90	0.28	1.02	$\frac{315}{1020} - \frac{73}{1010} - \frac{570}{1004}$	
				6.50	0.27			
80	38	42	0.9		0.38	1.28		6,2-0-0-0
81	52	29	1.8	3.40				
				2.90	0.44			
				3.07	0.24			
				4.11	0.29		$\frac{750}{1010} - \frac{185}{1009} - \frac{900}{1012}$	20,4-15.3-3,5-10,6
				2.10	0.39			
				4.79				
				3.66				
79					0.22			
65	21	44	0.49	7.38	0.33			1,6-0-0-0
63	27	36	0.74	3.36	0.64			
80	45	35	1.28	1.96	0.28	0.81		
				2.32	0.32		$\frac{184}{1018} - \frac{246}{1010} - \frac{106}{1015}$	18,9-25,6-2,6-4,8
76	38	38	1	4.34	0.25		$\frac{200}{1002} - \frac{70}{1012} - \frac{250}{1008}$	
72	35	37	0.95		0.27			
68	23.5	44.5	0.53		0.22			
86	33	53	0.62				$\frac{80}{1010} - \frac{280}{1000} - \frac{525}{1005}$	2-0-0,6-0
				3.61				
85	42	43	1	5.92	0.29			
				3.69	0.20	0.99	$\frac{1000}{1009} - \frac{350}{1007} - \frac{1130}{1012}$	

IV. - CIRRHOSES DIVERSES (Tableau VI)

Nous allons citer maintenant à titre documentaire quelques observations de cas un peu spéciaux (tableau VI).

Voici d'abord deux *cirrhoses pigmentaires* :

OBSERVATION N° 79. — Cirrhose pigmentaire. Début remontant à l'adolescence. Poussée de diabète grave réduite par l'insuline. Hématémèse mortelle.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
6 mois avant la mort.....	1,32	0,70	0,53

OBSERVATION N° 81. — Cirrhose pigmentaire avec œdèmes. Aggravation progressive.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
24 février 1941	1,68	0,99	0,59
19 avril	1,40	0,75	0,53
16 juillet	1,25	0,50	0,40

Les observations suivantes concernent *deux syndromes de Hanot* :

OBSERVATION N° 78. — Ictère chronique avec hépatomégalie et splénomégalie. Début en 1935. Splénectomie en 1937 sans modification appréciable. Examen à l'occasion d'une poussée en 1942.

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
Janvier 1942	1,88	1,11	0,59

OBSERVATION N° 77. — Ictère chronique avec variations. Gros foie. Grosse rate. Hématémèse. Au cours de son séjour

à l'hôpital, amélioration progressive :

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
28 octobre 1941	2,30	0,85	0,37
2 décembre 1941	2	0,90	0,45
2 avril 1942	2,50	1,30	0,52

A reprendre d'une vue l'ensemble des cirrhoses, on retrouve donc l'analogie avec ce que nous a montré déjà l'étude de l'hépatectomie expérimentale et des hépatites ictérigènes, toute une série de faits s'étaguant de la grande insuffisance hépatique à ses formes les plus légères, fidèlement traduites par une échelle de variations du cholestérol et plus spécialement de sa fraction estérifiée.

Parmi les méthodes d'exploration fonctionnelle du foie dans les cirrhoses, l'étude du cholestérol a donc plus spécialement la valeur d'un test cellulaire, témoin des poussées évolutives d'hépatite parenchymateuse ou, si l'on veut, des périodes de compensation et de décompensation des cirrhoses.

Notre conclusion rejoint à cet égard les conclusions du professeur N. FIESSINGER dans le travail que nous avons cité.



Nous avons successivement étudié les modifications du cholestérol libre et estérifié dans les hépatites ictérigènes malignes, les hépatites ictérigènes bénignes, et dans les cirrhoses. Ces trois grands chapitres de la pathologie du foie nous ont permis en effet, par une série d'exemples de complexité croissante, de passer en revue tous les problèmes que posent les variations

du cholestérol sanguin dans les types divers d'insuffisance hépatique.

Ces modifications du cholestérol, on pourrait les rencontrer dans d'autres affections du foie : cancer primitif ou secondaire, syphilis hépatique, hépatite infectieuse ou abcès du foie, kyste hydatique, etc... Il sera facile maintenant d'en interpréter les résultats en les confrontant avec ceux que nous venons d'étudier : l'abaissement du cholestérol total et surtout estérifié sera d'autant plus marqué que l'atteinte cellulaire du foie sera plus diffuse et plus intense.

Voici par exemple une observation de *cancer du foie* :

OBSERVATION 82. — Dec... Femme de 59 ans. Néoplasme digestif, cancer secondaire du foie. Mœlena, ictère progressif, hépatomégalie et ascite. Dosages pratiqués deux jours avant la mort.

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
1.400	144	2,80	0,25	0,08

Et une observation d'*abcès amibien du foie* :

OBSERVATION 119. — Bon... Homme de 24 ans. Séjour en Syrie datant de 3 ans. Pas d'antécédents dysentériques. Début remontant à 2 mois par diarrhée, vomissements, douleur dans l'hypocondre droit, fièvre. A l'examen; hépatomégalie douloureuse, hyperleucocytose et polynucléose. Traitement émétinien. Intervention 2 mois après le début, drainage d'une collection suppurée sous-hépatique, pus amicrobien. Mort. Autopsie : 2 très gros abcès du foie avec hépatite diffuse. Dosages pratiqués 12 jours et 10 jours avant la mort.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	PROT.	FIBR.	LIP. T
20 avril.	64	< 10	1,23	0,77	0,62	72	2,85	—
22 avril.	48	< 10	0,80	0,40	0,50	—	—	3,96

CHAPITRE VI

Comparaison des différentes épreuves fonctionnelles du foie avec la cholestérolémie

Nous devons maintenant rechercher quelle place exacte occupe l'étude du cholestérol dans le groupe des épreuves fonctionnelles du foie. Parmi les nombreux procédés qui prétendent à l'évaluation des fonctions hépatiques, nous avons dû choisir un certain nombre sur lesquelles portera seule notre comparaison.

— Dans presque toutes nos observations, nous avons, parallèlement au cholestérol, dosé la cholémie et la cholalémie, la protidémie et la fibrinémie. Chaque fois que cela a été utile, nous avons également mesuré l'urée et le glucose dans le sang. Dans un certain nombre de cas, on a dosé comparative-ment le cholestérol et les lipides totaux.

— Nous avons aussi dans la plupart des cas étudié la diurèse provoquée et la galactosurie fractionnée.

Mais nous n'insisterons pas ici sur ces épreuves de transit qui ont donné lieu à de nombreux travaux récents (voir Bibliographie). Disons seulement qu'il s'agit d'épreuves « globales » reflets fidèles, certaines causes d'erreur étant éliminées, des variations évolutives des hépatites.



— Les rapports entre les variations du cholestérol, des pigments et des sels biliaires dans le sang, doivent être considérés séparément au cours des hépatites ictérigènes primitives et dans les cirrhoses.

1° LA RETENTION PIGMENTAIRE

a) Dans les *hépatites ictérigènes*, il n'existe pas de parallélisme entre l'intensité des rétentions pigmentaires et l'abaissement du cholestérol libre et estérifié. Les chiffres de la cholémie peuvent être identiques dans un ictère grave et dans un ictère catarrhal, pour des taux très différents de cholestérol. C'est précisément cette divergence qui permet d'évaluer la gravité de l'atteinte cellulaire hépatique, le cholestérol apparaissant ainsi, pour des ictères de même intensité, un élément capital de diagnostic et de pronostic.

b) Dans les *cirrhoses banales*, dites « *veineuses* », au contraire, il en va assez différemment. L'ictère est ici au second plan de la symptomatologie. Très modéré, souvent simple subictère à peine perceptible cliniquement, ce sont les chiffres de la cholémie qui permettent de préciser ses variations. Or, on constate qu'ici la rétention pigmentaire est fonction de la gra-

tivité de l'atteinte cellulaire. Très discrète dans les cirrhoses, compensées (de 20 à 100 mgr. en moyenne), elle s'accroît presque toujours au cours des poussées évolutives jusqu'à atteindre les chiffres du subictère caractérisé ou même de l'ictère franc (de 200 à 1.500 mgr). Cette poussée de rétention pigmentaire corollaire de l'insuffisance hépatique justifie bien le terme d'ictère grave des cirrhoses mortelles. Il y a donc ici un parallélisme presque constant entre l'intensité de l'ictère et l'abaissement du cholestérol total et estérifié.

On peut ainsi isoler un *syndrome « ictéro-cholestérolique »* qui constitue l'expression biologique de l'insuffisance cellulaire du foie au cours des cirrhoses veineuses. Dans les cirrhoses ictérogènes du type Hanot, l'ictère n'est pas directement en rapport avec l'insuffisance hépatique, pas plus que dans les autres hépatites ictérogènes.

2° LA RETENTION SALINE

La signification des variations comparées du cholestérol et de la cholalémie est, elle aussi, différente suivant les maladies considérées :

a) Dans les *ictères graves* ou *aggravés*, la rétention saline tend à diminuer soit en valeur absolue, soit par comparaison avec la rétention pigmentaire à mesure que s'aggrave la maladie. Les travaux de M. CHABROL ont bien mis en évidence la valeur pro-

nostique de cet abaissement du taux des sels biliaires dans le sang.

Il y a donc dans ce cas parallélisme entre la chute des esters et celle de la cholalémie. C'est ce que montrent par exemple les observations suivantes :

OBSERVATION N° 3. — Ictère catarrhal prolongé.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
18 ^e jour	2.590	224	3,10	1,04	0,33
32 ^e jour	2.560	196	1,35	0,40	0,29

OBSERVATION N° 2. — Ictère grave subaigu.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
15 ^e jour	665	56	1,11	—	—
26 ^e jour	1750	64	0,86	—	—
46 ^e jour (veille de la mort)	1.530	32	0,92	traces	—

b) Dans les *ictères bénins*, au contraire, le taux des sels biliaires dans le sang régresse en même temps que celui des pigments cependant que le cholestérol total et surtout estérifié tend à augmenter jusqu'à des valeurs normales ou supérieures à la normale.

c) Dans les *cirrhoses* la rétention saline, toujours modérée est très variable. En gros, elle suit les fluctuations de la cholémie, mais les dissociations cholalo-pigmentaires ne sont pas rares, surtout semble-t-il à la période terminale de la grande insuffisance hépatique, ce qui est conforme à la règle établie par M. CHABROL. On peut dire dans l'ensemble que quand il existe un ictère avec rétention cholalo-pigmentaire, la cholalémie tend à diminuer avec les progrès de

l'atteinte cellulaire. Il en va donc de même dans ce cas que pour le cholestérol libre et estérifié et cette destinée commune est particulièrement suggestive puisqu'il s'agit de deux produits du métabolisme hépatique.

Notons que ces constatations cliniques ne sont pas en faveur de l'opinion fondée sur des recherches expérimentales (SPERRY) qui tendrait à expliquer l'abaissement du taux des esters par une action inhibitrice de la rétention cholalique.

3° LES PROTIDES SANGUINS

L'étude comparée des protides et du cholestérol sanguins donne des résultats très variables.

a) Dans quelques cas d'*ictères graves aigus et subaigus* que nous avons suivis, il existe un abaissement marqué des protides et surtout de la *sérum-albumine*.

b) Dans les *ictères catarrhaux*, les protides totaux sont peu modifiés bien que dans l'ensemble la comparaison des chiffres pendant la maladie et après la crise urinaire, mette en évidence l'existence, pendant l'ictère, d'une légère hypoprotidémie (témoin peut-être de la dilution sanguine par rétention d'eau). Les variations de la *sérum-albumine* sont très irrégulières mais de bien plus grande amplitude. A côté de chiffres normaux ou sub-normaux, on note, dans quelques cas, des abaissements considérables, par

exemple à 12 gr. 50, 14 gr. Ces chiffres très bas de la sérum-albumine coïncident d'ailleurs avec une élévation particulièrement forte de la globuline, de sorte qu'on a dans ces cas des rapports protidiques tout à fait inversés : par exemple à 0,17-0,20. Sans doute, faut-il rapprocher ces exceptionnelles constatations chimiques des exceptionnelles observations cliniques d'ictère catarrhal avec œdèmes publiées par MM. CAROLI et CACHERA. Ce qui importe pour notre propos c'est de noter qu'il n'y a aucun rapport entre les variations de l'équilibre protidique et les modifications du cholestérol total et estérifié, dans les ictères.

c) Au cours des *cirrhoses*, nous avons naturellement retrouvé la fréquence de l'hypoprotidémie avec

inversion du rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$, qu'ont mise en évidence MM. ABRAMI et WALLICH. A première vue il paraît exister un certain parallélisme entre l'abaissement des protides et celui du cholestérol ou de sa fraction estérifiée, car ces deux perturbations vont de pair dans les cirrhoses graves.

Mais une étude plus complète montre que cette coïncidence n'est pas constante. Il peut se produire, en particulier comme mode de début des cirrhoses, des poussées œdémateuses avec chute des protides sans modification notable du cholestérol. De même, les phases d'aggravation dont témoigne un abaissement des esters peuvent ne s'accompagner d'aucune modification de l'équilibre protidique. En réalité, il semble qu'on puisse distinguer ces deux ordres de

faits et isoler à côté du *syndrome ictéro-cholestérolique* un *syndrome protido-œdémateux* relativement indépendant. De ces deux syndromes, le couple ictéro-cholestérolique paraît traduire une plus profonde déchéance cellulaire hépatique.

4° LE FIBRINOGENE SANGUIN

La comparaison du cholestérol avec cette fraction protidique offre un intérêt particulier. MM. LIAN, SASSIER, FACQUET et FRUMUSAN ont montré toute la valeur de l'hypofibrinémie comme test de l'insuffisance hépatique. Comme on peut le voir, nos dosages confirment amplement cette notion en montrant que dans l'ensemble il existe, dans les diverses affections du foie, un parallélisme entre les variations de la fibrine et celles du cholestérol estérifié. Néanmoins, en dépit de cette concordance générale, nous avons rencontré occasionnellement des divergences dues sans doute à l'intervention de facteurs extrinsèques influant sur la fibrinémie (la fièvre par exemple). De plus, bien que les variations soient de même sens, on ne peut pas établir entre les esters et le fibrinogène une échelle comparative de chiffres. Pour des taux identiques de cholestérol total ou estérifié les valeurs de la fibrinémie peuvent être assez différentes. Il semble que ces deux tests d'insuffisance hépatique suivent la même route mais non d'un même pas.

Un cas particulier, intéressant à considérer, est celui de l'obstruction cholédocienne avec hépatite secondaire. Dans de tels cas le cholestérol sanguin primitivement élevé tend à baisser surtout quant à sa fraction estérifiée, alors que le taux du fibrinogène reste élevé. Ainsi il apparaît que la fibrinémie demeure le témoin de la rétention primitive, alors que les esters traduisent l'atteinte cellulaire surajoutée.

OBSERVATION N° 36. — Néoplasme du pancréas. Examens pratiqués quelques jours avant la mort :

CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBRINE
2	0,27	0,13	7,46

5° L'UREE SANGUINE

Dans presque toutes nos observations, le chiffre de l'urée sanguine est normal ou bas. On trouve dans quelques cas d'ictère grave ou de cirrhose, à la période toute terminale, une augmentation de l'azotémie. Celle-ci peut être due à une déficience fonctionnelle rénale associée à l'oligurie. Elle témoigne que, même dans ces cas terminaux, l'uréogénèse hépatique n'est pas tout à fait inhibée. Nous avons tenté d'explorer plus complètement la fonction uréopoïétique du foie en étudiant dans le sang le rapport de l'azote uréique aux acides aminés mais dans un nombre encore trop limité de cas pour que nous puissions en faire état ici.

Dans nos observations d'ictère grave et d'ictère bénin, nous n'avons, en dehors des spirochétoses, rencontré que peu d'hépatonéphrites. Une seule pourrait rentrer dans ce cadre :

OBSERVATION N° 7. — Il s'agit d'un ictère fébrile chez un malade en état de défaillance cardiaque. Cet ictère a évolué vers la régression. Pendant la période initiale où une température à 39° coïncidait avec une oligurie marquée (200 cc.) on trouva une azotémie à 1 gr. 09. Celle-ci regressa à mesure que s'améliorait la diurèse. Néanmoins, après guérison, alors que l'urée sanguine était descendue à 0,28, une phénolphthaléine à 30 % témoignait encore d'une persistance d'un trouble de la perméabilité rénale.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	URÉE
12 ^e jour ..	182	48	1,30	0,51	0,39	1,09
28 ^e jour ..	80	32	1,50	0,80	0,53	0,28

6° LA GLYCEMIE

Quant à la glycémie elle a toujours paru normale au cours des hépatites ictérigènes sauf dans un cas d'ictère aggravé terminé par la mort (obs. n° 3) où l'on a constaté une hyperglycémie à 2 gr. 10. Peut-être s'agissait-il d'un diabétique ancien méconnu.

Dans les cirrhoses, les chiffres du sucre sanguin sont assez souvent un peu élevés. C'est là le témoignage, comme l'a montré le professeur ABRAMI, de la participation du pancréas au processus cirrhotique, participation plus évidente encore dans les cirrhoses pigmentaires avec diabète (obs. n° 79).

7° LES LIPIDES TOTAUX

Il est intéressant de comparer l'évolution du cholestérol libre et estérifié avec celle des autres fractions lipidiques. MM. CHABROL, CHARONNAT et BLANCHARD se sont attachés à l'étude des acides gras non saturés au moyen de la réaction sulfo-phospho-vanillique qu'ils ont décrite. Ils ont montré qu'il existe dans les ictères par rétention un accroissement des acides gras dans le sang parallèle à celui du cholestérol et des lipides totaux. A l'inverse, au cours des cirrhoses atrophiques et des hépatites dégénératives ils ont constaté une régression parallèle des acides gras et du cholestérol.

MM. NICAUD, LAUDAT et BRETON ont montré de leur côté que dans la spirochétose ictérigène et dans les ictères bénins on trouve une augmentation de la lipidémie avec une cholestérolémie sensiblement nor-

			Lipides totaux
			Cholestérol
male, d'où accroissement du rapport			—————

De notre côté nous n'avons pratiqué l'étude comparative des lipides totaux et des deux fractions du cholestérol que dans un nombre trop restreint de cas pour en tirer des conclusions générales. Voici quelques chiffres à titre documentaire :

	CH. T	CH. E	LIPIDES T
Cirrhoses : OBS. Lel... ...	1,87	1	5,78
OBS. Col... ...	1,73	1,19	5,35

Il existe donc dans les cirrhoses un abaissement des lipides totaux qui paraît proportionnel à la diminu-

tion du cholestérol lui-même. C'est donc là une formule différente de celle trouvée dans les ictères infectieux par MM. NICAUD, LAUDAT et BRETON et que confirme l'exemple suivant :

Ictère [°]catarrhal. Obs. Mor... Ch. T. : 2,88. Lipides T : 15,54.

CHAPITRE VII

La signification du test cholestérolique en pathologique hépatique

Nous pouvons maintenant étudier la signification générale des variations du cholestérol sanguin dans les maladies du foie.

Rappelons d'abord les bases physiologiques de cette étude : il est certain que la glande hépatique intervient d'une façon prépondérante dans le métabolisme du cholestérol. Ce lipide n'est pas un simple apport alimentaire mais il est en majeure partie d'origine endogène. Or c'est surtout par un travail hépatique que se fait la cyclisation du cholestérol à partir des acides gras non saturés ; mais le foie n'est pas seulement l'organe essentiel de cette synthèse c'est encore lui qui par l'intervention d'un ferment à action réversible, règle l'équilibre entre les deux formes libre et estérifiée sous lesquelles le cholestérol existe dans le plasma sanguin. Enfin la bile constitue la voie d'élimination de la presque totalité du cho-

lestérol qui s'y trouve tout entier sous sa forme libre.

Le foie est donc l'organe de la synthèse, de l'estérification et de l'élimination du cholestérol. Chacune de ces trois fonctions peut être perturbée par une atteinte pathologique :

1° *L'élimination du cholestérol* est supprimée par les obstacles intéressant les voies biliaires, quelle qu'en soit la nature, d'où l'existence, dans les ictères dits par rétention, d'une hypercholestérolémie, le

Chol. E
rapport $\frac{\text{Chol. E}}{\text{Chol. T}}$ restant normal.

2° *L'estérification* est la fonction la première atteinte par la déficience des cellules hépatiques. La diminution isolée des esters, avec par conséquent

Chol. E
abaissement du rapport $\frac{\text{Chol. E}}{\text{Chol. T}}$ est donc l'expression de l'insuffisance hépatique mineure.

3° La déficience cellulaire plus intense atteint non seulement le pouvoir d'estérification mais aussi la *fonction de synthèse* elle-même. A la chute des esters s'associe alors une diminution du cholestérol total. Ce processus aboutit, au stade ultime de l'insuffisance cellulaire du foie, à une expression caractéristique : abaissement notable du cholestérol total avec effondrement des esters qui peuvent disparaître presque complètement.

— Ces troubles de la cholestérolémie sont donc l'expression d'une déficience cellulaire fonctionnelle, quelle qu'en soit la cause. Ils réalisent un double syn-

drome d'insuffisance hépatique mineure et de grande insuffisance hépatique que l'on retrouve dans toutes les maladies du foie suivant le degré d'altération parenchymateuse qu'elles comportent :

a) *Le syndrome cholestérolique de la grande insuffisance hépatique* se retrouve identique dans l'ablation expérimentale du foie, dans les ictères graves primitifs et dans les ictères graves terminaux des cirrhoses.

b) *Le syndrome cholestérolique de l'insuffisance hépatique mineure* se retrouve dans les hépatectomies partielles, dans les hépatites ictérigènes bénignes et dans les formes compensées des cirrhoses.

Les variations du cholestérol libre et estérifié suivent fidèlement, dans les diverses éventualités pathologiques, les évolutions régressives et progressives de l'insuffisance cellulaire du foie.

L'ensemble des faits que nous avons rapportés justifie les conclusions qui précèdent. Celles-ci tendent à démontrer la valeur clinique des variations du cholestérol total et estérifié dans le sang comme test d'insuffisance hépatique. Pour achever cette démonstration il nous reste à préciser quelle est en pathologie la spécificité et la sensibilité de ce test.

1° SPECIFICITE DU TEST CHOLESTEROLIQUE

En ce qui concerne le premier point il peut paraître tout d'abord que les modifications du cholestérol sanguin sont en clinique d'une grande banalité et que

dans nombre de cas elles ressortissent à d'autres causes qu'à une atteinte hépatique. La meilleure preuve en est que naguère l'étude de la cholestérinémie a surtout éveillé l'intérêt à propos de processus morbides indépendants des affections du foie : maladies de la nutrition (diabète, athérome artériel, etc...) néphropathies, affections endocriniennes. Mais en fait, dans tous ces cas, on n'a jamais pris en considération que le cholestérol total. Celui-ci en effet peut être modifié au cours de troubles métaboliques d'origine variable, qu'on peut classer schématiquement en trois grands groupes :

a) Les maladies dites de nutrition où l'hypercholestérolémie est de constatation assez banale.

b) Les troubles de la fonction thyroïdienne, l'hyperthyroïdie entraînant un abaissement, l'hypothyroïdie une augmentation du cholestérol.

c) La néphrose lipoïdique où l'on constate une augmentation du cholestérol corollaire de celle des lipides totaux.

Mais le fait capital est que dans tous ces cas, il n'existe pas de modification du rapport entre la fraction libre et estérifiée. C'est ce qu'ont vu tous les auteurs qui ont étudié la question : THANNHAUSER, dès son mémoire original, l'avait indiqué. De même ADLER et LEMMEL, dans leur important travail. En France le professeur N. FIESSINGER a également confirmé ce fait et nous l'avons pour notre part vérifié dans un grand nombre de cas. Nous nous bornerons à en citer quelques exemples caractéristiques.

a) MALADIES DE LA NUTRITION :

	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
OBS. K... diabète	3,14	1,75	0,55
OBS. S... artérite	3,54	2	0,56
OBS. P... pléthore	3,92	2,50	0,63
OBS. S... xanthélasma	3,54	2,12	0,59

b) TROUBLES THYROIDIENS :

OBS. X... myxœdème	3,50	1,92	0,54
OBS. M... — <i>id.</i> —	3,27	1,81	0,55

OBS. R... — Cette observation que nous devons au Professeur agrégé CACHERA, est particulièrement intéressante. Il s'agit d'une malade atteinte de rétinite avec hypercholestérolémie dont voici les chiffres :

CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
4,64	2,66	0,57

Cette malade fut soumise à un traitement par le thyroxine qui entraîna un abaissement notable du cholestérol sanguin :

CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
2,11	1,11	0,52

qui remonta après cessation du traitement :

CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
3,07	1,63	0,53

On voit que dans toutes ces fluctuations, le rapport $\frac{E}{T}$ n'a pas été sensiblement modifié.

c) NEPHROSES :

OBS. V... 15 ans. Nanisme rénal avec néphrose et néphrite :

CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
4,86	2,84	0,58

OBS. S... Néphrose-néphrite :

CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
3,44	2,15	0,62

OBS. M... Néphrose :

CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	LIPIDES T
4	3	0,75	16,60

On voit que toutes ces variations du cholestérol dues à des affections extra-hépatiques ne s'accompagnent pas de modification du rapport $\frac{E}{T}$. C'est donc le trouble de l'estérification qui a une signification proprement hépatique.

Ainsi nous sommes autorisé à conclure à la spécificité de l'abaissement des esters du cholestérol sanguin comme test d'insuffisance hépatique.

2° SENSIBILITE DU TEST CHOLESTEROLIQUE

Le second point à préciser est celui de la sensibilité de ce test. Ici prend place d'abord une réflexion générale qui s'applique à toutes les insuffisances organiques. Celles-ci ne se manifestent en clinique que quand la majeure partie du parenchyme actif est mise hors de fonction. C'est le cas pour l'insuffisance respiratoire, pour les diverses insuffisances endocriniennes, et le fait est particulièrement évident dans l'insuffisance rénale comme l'ont montré naguère les travaux d'AMBARD. L'insuffisance du foie n'échappe

pas à cette règle. Comme nous l'avons vu, les expériences d'hépatectomie des auteurs américains montrent que le grand syndrome hépatoprive clinique et biologique n'apparaît qu'après que plus de 80 % du parenchyme a été supprimé. En-dessous de ce taux la déficience fonctionnelle n'a guère d'expression clinique et les modifications biologiques sont peu marquées et rapidement régressives. Il y a presque là une loi du tout ou rien. Les constatations cliniques, à ne s'en tenir qu'aux faits assurés de cette insuffisance par « foie absent » comme la nomme le professeur N. FIESSINGER, ne contredisent pas ces notions. Alors que la grande insuffisance se traduit par le tableau si particulier qui aboutit au coma hépatique, à un moindre degré les atteintes cellulaires du foie les mieux caractérisées par les lésions anatomiques, comme celles de l'ictère bénin, n'ont guère d'autre expression clinique que l'ictère, la rétention d'eau et dans les cas les plus sérieux une certaine asthénie plus ou moins durable.

C'est en tenant compte de ces remarques qu'il faut juger de la sensibilité du test des esters. Or nous voyons précisément que, aussi bien dans l'expérimentation qu'en pathologie, l'abaissement des esters apparaît très précocement avant que l'insuffisance cellulaire ait une expression clinique caractérisée. Il en est ainsi dans l'hépatectomie partielle, il en est de même dans cette maladie si bénigne que constitue l'ictère catarrhal.

On peut donc dire qu'il existe dans l'inhibition lésionnelle du foie une zone muette, un seuil au-dessous duquel elle n'a pas d'expression clinique ni biologique. Mais le seuil des perturbations humorales est, au moins pour les esters du cholestérol, plus bas que celui des accidents cliniques caractérisés. C'est en ce sens qu'on peut conclure à la sensibilité du test des esters.

Pour aller plus loin il faudrait pouvoir comparer les lésions hépatiques avec le syndrome biologique qu'elles déterminent; c'est ce que nous avons pu faire souvent pour les accidents terminaux où le syndrome de l'effondrement des esters répond à une destruction à peu près totale du parenchyme hépatique.

Il est exceptionnel par contre d'avoir l'occasion de confronter les lésions et les modifications humorales mineures de l'insuffisance hépatique. Le hasard d'une intervention chirurgicale chez un cirrhotique nous a permis de réaliser dans un cas cette comparaison.

Nous avons rassemblé sur la page 101 les photographies de deux exemples caractéristiques :

1° Le premier reproduit la biopsie du foie d'une cirrhose bénigne, hypertrophique anascitique (obs. n° 40), où les lésions d'hépatite cellulaire sont limitées et discrètes.

Voici le compte rendu histologique que nous devons au professeur agrégé DELARUE :

L'étude histologique de ce fragment de foie montre l'image d'une cirrhose annulaire typique, avec remaniement nodulaire du parenchyme. Mais la sclérose qui intervient dans cette cirrhose hépatique est assez peu accentuée; elle est parsemée d'une abondante infiltration de lymphocytes qui traduit tant le caractère récent de la fibrose que sa relative discrétion actuelle. Les éléments du parenchyme hépatique lui-même, remarquablement conservés sur ce fragment biopsique, comprennent des travées qui sont, pour la plupart, l'expression de l'hyperplasie nodulaire observée dans toute cirrhose. Les cellules qui constituent ces travées sont toutes en « état clair », volumineuses et parfois bi-nucléées; elles sont séparées par des capillicules normaux. Ce n'est qu'en de rares points que l'on peut trouver quelques îlots d'altération parenchymateuse situés de préférence au voisinage des espaces portes. Ce sont de petits foyers d'hépatite dégénérative, caractérisés par la présence de quelques dégénérescences cellulaires. Les éléments frappés sont en voie de nécrose ou présentent des noyaux en pycnose, ou des phénomènes de caryolyse, cependant que se voit entre les travées un réseau d'exsudat fibrineux assez discret et quelques leucocytes polynucléaires; et que, dans toute la région atteinte par ces phénomènes dégénératifs parcellaires, se trouve une tuméfaction et une mobilisation très marquée des éléments de l'appareil réticulo-endothélial kupférien.

Et voici les modifications humorales correspondantes :

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$	FIBRINE
28	< 8	1,58	0,65	0,41	3,40

2° Le deuxième concerne au contraire un cas d'ictère grave subaigu (obs. n° 2) ayant entraîné des lésions cellulaires diffuses et intenses :



FIG. 3. — (Faible grossissement).

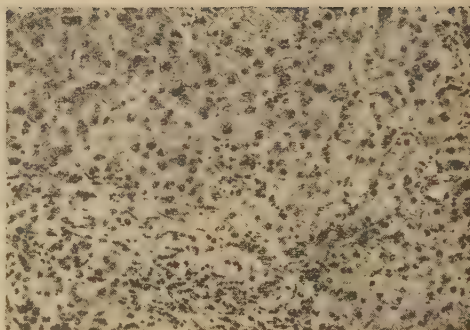


FIG. 3 bis. — (Fort grossissement).

OBS. n° 40. — Cirrhose bénigne, hypertrophique, anascitique. — Biopsie du foie.

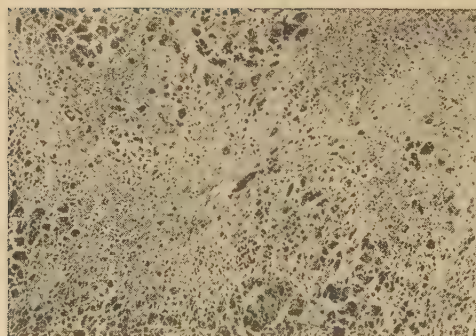


FIG. 4. — (Faible grossissement).

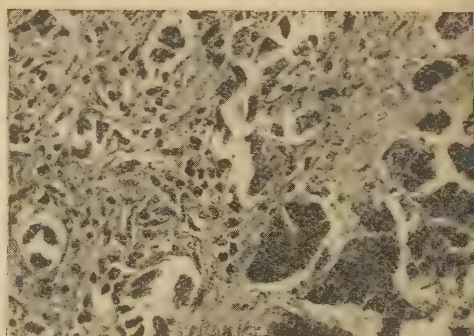


FIG. 4 bis. — (Fort grossissement).

OBS. n° 2. — Ictère grave subaigu.
Examen d'un fragment de foie prélevé à l'autopsie.

Ce sont des lésions mutilantes considérables traduites par la présence de larges plages de sclérose dans lesquelles on ne retrouve que quelques débris épars de travées cellulaires hépatiques encore reconnaissables. C'est une sclérose jeune active parsemée d'éléments cellulaires inflammatoires diffus ou groupés en îlots. Mais ce qui constitue la particularité essentielle de cette sclérose c'est l'abondance extraordinaire des pseudo-canalicules biliaires qui s'y trouvent. En d'autres régions la mutilation fibreuse forme des îlots plus circonscrits alternant avec des fragments persistants de parenchyme encore reconnaissable. Les travées cellulaires sont irrégulières et en certaines d'entre elles apparaît ébauché un processus d'hyperplasie nodulaire. (Pr agrégé DELARUE.)

Voici le syndrome humoral, la veille de la mort :

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	E	
				T	FIBRINE
1.500	32	0,92	traces	—	2,60

— La confrontation des lésions histologiques et des chiffres du cholestérol témoigne évidemment de la proportionnalité qui existe entre l'atteinte cellulaire et les perturbations humorales.

3° VALEUR PRONOSTIQUE DU TEST CHOLESTEROLIQUE

Les preuves de la spécificité et de la sensibilité du test cholestérolique établissent suffisamment sa valeur diagnostique. Il reste pour terminer à en préciser la valeur pronostique. A cet égard il faut séparer les états aigus et les évolutions chroniques :

a) AFFECTIONS AIGUES.

En pratique il faut distinguer les cas où l'abaissement intéresse uniquement les esters de ceux où il porte aussi sur le cholestérol total.

Dans les ictères bénins on peut voir dans certains cas d'assez grosses diminutions de la fraction estérifiée. Le rapport $\frac{E}{T}$ peut être ici très bas, aussi bas que dans certains ictères graves, mais le maintien du taux du cholestérol total à des chiffres normaux ou subnormaux empêche d'attribuer à la chute des esters et du rapport une signification pronostique fâcheuse. C'est ce que montrent les cas suivants d'ictère catarrhaux ayant guéri normalement malgré un abaissement des esters impressionnant et d'ailleurs exceptionnel dans cette affection :

OBSERVATION N° 26. — Ictère transitoire chez un vieillard.

PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
700	43	1,79	0,30	0,16

OBSERVATION N° 29. — Ictère catarrhal. Crise urinaire le 27^e jour.

	PIGM.	SELS	CH. T	CH. E	$\frac{E}{T}$
6 ^e jour	960	128	2,13	0,32	0,15
22 ^e jour	365	96	2,50	0,99	0,39
40 ^e jour	320	64	2	1,25	0,62

Au contraire, dans les ictères graves aigus ou subaigus, à l'effondrement des esters s'associe une diminution marquée du cholestérol total et la chute des deux éléments du rapport a une signification pronostique bien plus fâcheuse. Mais ce n'est pas à dire que même dans ces cas l'appréciation péjorative soit sans appel. On peut concevoir des faits où,

après une agression cellulaire brutale aboutissant à l'ictère grave, l'évolution puisse se faire vers la guérison ; éventualité certes exceptionnelle que nous n'avons pas nous-même constatée mais dont EPSTEIN et le professeur N. FIESSINGER ont rapporté des exemples. Il faut savoir d'ailleurs qu'on ne peut guère tirer de conclusion pronostique d'un seul examen. Il est nécessaire de répéter les dosages dont la courbe prend alors une signification beaucoup plus nette. Dans les cas bénins, par exemple l'ictère catarrhal, l'abaissement est à son maximum dès le début de l'affection ; les chiffres se relèvent ensuite d'une façon précoce avant même la diminution de l'ictère et les phénomènes critiques. Dans les cas graves au contraire, on note une chute progressive d'abord des esters puis du cholestérol total.

En somme, dans les affections hépatiques aiguës les chiffres ont une signification « actuelle ». Une diminution d'abord minime peut s'accroître secondairement (obs. n° 3). Par contre, si au-dessous d'un certain taux l'abaissement permanent du cholestérol total et estérifié doit faire présumer d'une évolution fatale, ce n'est là qu'une probabilité statistique et l'évolution régressive reste toujours théoriquement possible.

b) AFFECTIONS CHRONIQUES.

Dans les affections chroniques, c'est-à-dire en fait dans les cirrhoses, la marge des oscillations évolutives devient beaucoup plus faible. Aussi, les abais-

sements marqués du cholestérol ont-ils, rapprochés du contexte clinique, une signification pronostique plus nette. Il est facile de prévoir par exemple qu'une cirrhose de Laennec avec grosse insuffisance cellulaire ne pourra qu'empirer ; des examens successifs témoignent de la rapidité et de l'intensité de l'aggravation. Mais dans des types de cirrhoses plus bénignes, on pourra au contraire assister à des fluctuations qui traduisent des poussées partiellement régressives d'hépatite parenchymateuse. Ici encore c'est donc en interprétant les chiffres de la cholestérolémie par ce qu'on sait du type évolutif général de l'affection, qu'on pourra lui donner une certaine valeur de prévision.

A l'égard du pronostic on ne saurait donc mieux comparer la valeur des variations du cholestérol total et estérifié dans les affections hépatiques qu'à celle de l'urée sanguine dans les néphrites : d'une signification uniquement « actuelle » dans les hépatites et les néphrites aiguës, mais permettant par des dosages répétés une prévision à échéance plus ou moins longue dans les hépatites et les néphrites scléreuses progressives.

CONCLUSIONS

1° L'intérêt de l'étude du cholestérol sanguin en pathologie hépatique est justifié par les données physiologiques qui montrent que le foie joue un rôle prépondérant dans la synthèse, l'estérification et l'élimination de ce lipide.

2° Les expériences d'hépatectomie totale et partielle, d'agression toxique du parenchyme hépatique, démontrent que la suppression ou l'altération cellulaire du foie entraîne une chute considérable du cholestérol sanguin et plus particulièrement de sa fraction estérifiée.

3° Dans les diverses affections hépatiques, il existe de même une perturbation de la cholestérolémie de degré variable suivant l'importance de l'insuffisance cellulaire du foie qu'elles entraînent. On peut ainsi isoler deux formules cholestéroliques de l'insuffisance hépatique :

a) Dans la *grande insuffisance hépatique* telle que la réalisent les différents types d'ictères graves primitifs ou secondaires, il existe à la fois une diminution marquée du cholestérol total et un effondrement du taux des esters.

b) Dans l'*insuffisance hépatique mineure*, telle qu'on la rencontre dans les hépatites ictérigènes

bénignes, dans les cirrhoses compensées, le taux du cholestérol total n'est pas ou est peu modifié, tandis que celui de la fraction estérifiée est plus ou moins abaissé, de sorte que le rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$ est diminué.

Des degrés intermédiaires, des combinaisons s'étagent entre ces deux schémas extrêmes, suivant l'importance et les modalités évolutives de l'atteinte cellulaire. Le dosage du cholestérol total et estérifié constitue une épreuve, non d'ordre étiologique, mais d'ordre physio-pathologique : c'est la mesure de la quantité de parenchyme hépatique fonctionnellement déficient.

4° L'étude de la cholestérolémie dans les affections extrahépatiques;

la comparaison des différentes épreuves fonctionnelles du foie;

la confrontation des troubles humoraux avec les lésions qui les ont provoqués, conduisent également à la conclusion que le « *test des esters* » constitue une mesure spécifique et sensible de l'insuffisance cellulaire du foie.

VU : *Le Doyen*,
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse*,
ABRAMI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI (P.). — Les grands syndromes des cirrhoses hépatiques. Essai d'interprétation pathogénique. (*Arch. des Mal. du Foie*, n° II, mars-avril 1932.)
- ADLER et LEMMEL. — Zur feineren Diagnostick der Leberkrankheiten. Cholesterin und cholesterinester im Blute Leberkranken. (*Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1927, t. CLIX, pp. 173-214.)
- ALBOT (Guy). — Hépatites et Cirrhoses. (Masson, 1931.)
- Hépatites parenchymateuses diffuses. (*Ann. d'An. Path.*, juillet 1936.)
- BRULÉ et COTTET (Jean). — Troubles de la diurèse au cours des ictères. (*Presse Médicale*, 20 août 1938.)
- BURGER et HABS. — Sur l'estérification de la cholestérine du sérum sanguin au cours des maladies du foie. (*Klin. Woch.*, 1927, p. 2.221.)
- CHABROL (Et.). — Les Ictères. (Masson, 1932.)
- CHABROL (Et.) et SALLET (Jean). — Le pronostic lointain des cirrhoses du foie. Etude comparative des polypeptides, des sels biliaires et du cholestérol du sang, d'après une statistique de 300 observations. (*S. M. H.*, 16 oct. 1936, pp. 1.311-1.315.)
- CHABROL (Et.) et CHARONNAT. — Une nouvelle réaction pour l'étude des lipides, l'oléidémie. (*Cong. Int. de l'Ins. Hépat.*, Vichy, 1937, t. II, pp. 189-192.)
- CHABROL (Et.), CHARONNAT et BLANCHARD (J.). — Le diagnostic des ictères par la réaction sulfo-phospho-vanillique. (*Presse Médicale*, 13 février 1940.)

- Contribution à l'étude des acides gras et des lipides biliaires. (*Presse Médicale*, 19 avril 1941.)
- CHARPY (P.). — Contribution à l'étude du cholestérol dans le sang. (*Le Sang*, 1936, t. X, p. 1.027.)
- CHAUFFARD, LAROCHE (Guy) et GRIGAUT. — *Rapport au XIV^e Congrès Franç. de Méd.*, Bruxelles, 1920.
- CHIRAY, ALBOT et DIERYCK. — Epreuve des concentrations galactosuriques fractionnées. Résultats dans les cirrhoses alcooliques du foie. (*Presse Médicale*, février 1938.)
- COTTET (Jules). — Les troubles de l'élimination urinaire de l'eau. (Masson, 1933.)
- COTTET (Jean). — Nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang. Résultats cliniques. (*Thèse Paris*, 1935.)
- EPPINGER. — *Leber Krankheiten*.
- EPSTEIN. — The cholesterol partition of the blood plasma in parenchymatous diseases of the liver. (*Arch. Int. Med.*, 1931, t. XXXXVII, p. 82.)
- FIESSINGER (Noël) et WALTHER. — Exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique. (Masson, 1924.)
- FIESSINGER (Noël) et ALBOT. — Atrophie subaiguë du foie. (*Soc. Méd. Hop.*, janvier 1930.)
- FIESSINGER (Noël), ALBOT et THIEBAUT. — Poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcoolique du foie. (*Presse Médicale*, 8 juin 1932, n° 45.)
- FIESSINGER (Noël). — Contribution à l'étude du métabolisme de l'eau chez les hépatiques. (*Soc. de Path. Comp.*, 5 oct. 1937.)
- FIESSINGER (Noël) et GORSKI (Marian). — Les esters du cholestérol dans l'insuffisance hépatique. (*Rev. Méd. Chir. des Mal. du Foie, du Pancréas et de la Rate*, septembre-octobre 1939, n° 5, pp. 290-304.)

- FIESSINGER (Noël), WALTHER, GAULTIER et WELTI (J.-J.). — Les prétendues erreurs de l'exploration fonctionnelle du foie au moyen de l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées. (*Rev. Méd. Chir. des Mal. du Foie, Pancréas et Rate*, septembre-octobre 1939.)
- FAUVERT (René). — Facteurs mécaniques dans les troubles de la diurèse chez les cirrhotiques. (*Paris Méd.*, mai 1938.)
- FLINT (Austin). — A new excretory function of the liver. (*Journ. Amer. Med. Sc.*, octobre 1862.)
- FRANKE et MALCZYNSKI. — Le cholestérol total et ses fonctions dans le sang après hépatectomie. (*C. R. Biol.*, t. CXIX, 1.212-1.216, 1935.)
- GAUTHIEREAU (Gilliane). — Dosage pondéral de la fibrinémie. Sa valeur séméiologique en particulier dans les affections hépatobiliaires. (*Thèse Paris*, 1937.)
- GLEISSNER (K.). — L'exploration fonctionnelle de l'insuffisance hépatique. (*Congrès Int. de l'Insuff. Hépat.*, Vichy, 1937.)
- GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérinémie. (*Thèse Paris*, 1913.)
- HURTHLE. — *Zeit. für Physiol. Chem.*, 21, 1895, 196.
- JEZLER. — Détermination du cholestérol sanguin utilisé comme épreuve fonctionnelle du foie. (*Schweiz. Med. Woch.*, n° 5, 29 janvier 1938, p. 108.)
- KISSEL. — Les variations de la cholestérolémie. (*Thèse Nancy*, 1934.)
- KUSUI. — *J. Biochem. Japon.*, 25, 461-485, 1937.
- LAROCHE (Guy), GRIGAUT et COSTES. — Variations du rapport des esters du cholestérol au cholestérol total en pathologie. (*Presse Méd.*, septembre 1934.)
- LAROCHE (Guy) et GRIGAUT. — Le cholestérol et ses dérivés dans l'organisme. Leurs rapports avec le métabolisme. (*Soc. d'Hydr. et Chim. Méd. de Paris*, 3 février 1936.)

- Nos connaissances actuelles sur la cholestérolémie et sa signification clinique. (*Rev. de Méd.*, avril 1937, pp. 223-235.)
- LIETES et KÄTSCHAU. — *Z. Exp. Med.*, 72, 690, 1930.
- LEURET (F.) et DUTRENIT (J.). — Le cholestérol. Etude physiologique, clinique et pathologique. (Paris, 1934.)
- LIAN, SASSIER, FACQUET et FRUMUSAN. — Dosage pondéral de la fibrinémie. (*Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp.*, mai 1936.)
- LIAN et FRUMUSAN. — Valeur séméiologique du dosage pondéral du fibrinogène sanguin dans les affections hépato-biliaires. (*Presse Méd.*, 9 mars 1938.)
- MANN et MAGATH. — Studies on the physiology of the liver. (*Arch. of Int. Med.*, 15 fév. 1923, t. XXXI, p. 797.)
- MANN (F.-C.). — Modified physiologic processes following total removal of the liver. (*The Journal of Amer. Med. Associat.*, 7 novembre 1925, p. 1.472.)
- MATHIVAT (A.). — Fonction biliaire chez les ictériques. (*Thèse Paris*, 1939.)
- MINOVICI (S.). — Contribution à l'étude de l'origine du cholestérol dans l'organisme animal. (*Soc. de Chimie Biol.*, 1935, t. XVII, pp. 369-375.)
- MORAIS-SARMENTO (DE) et BRUNS DA COSTA. — Le rapport entre le cholestérol et ses esters dans les affections hépatiques. (*Soc. de Biol. de Coimbre*, 1934, t. CXIV, p. 449.)
- NICAUD, LAUDAT et BRETON. — Métabolisme des lipides dans les ictères bénins. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 octobre 1940.)
- NICAUD, LAUDAT et BRETON. — Etude du métabolisme des lipides dans la spirochétose ictéro-hémorragique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 octobre 1940.)
- OTTENBERG (Reuben). — Painless jaundice. (*Journ. Am. Med. Associat.*, 1935, t. CIV, p. 1.681.)
- RIEGEL (Cecilia), RAVDIN et ROSE (H.). — Effets de la bile avec et sans cholestérol estérifié sur l'estérification du cholestérol du plasma sanguin. (*The Journ. of Biol. Chem.*, t. CXX, 1937 [132-050].)

ROGER (H.). — Physiologie du Foie. (*Traité de Physiologie normale et Path.*, t. III, pp. 108-119.)

— Le cholestérol et ses dérivés. (*Presse Méd.*, 5 novembre 1938.)

SPERRY (W.-M.). — La cholestérose dans le sang. (*J. Biol. Ch.*, CXI, 2, 467-478, octobre 1935.)

SPERRY et STOYANOFF. — L'influence du glycocholate de sodium sur la synthèse enzymatique et l'hydrolyse des esters du cholestérol dans le sérum sanguin. (*The Journ. of Biol. Chem.*, t. CXVII, p. 352, 1937.)

STARKENSTEIN. — La physiologie et pharmacologie des stérines. Le rôle de la cholestérine sur le taux des stérines. (*Arch. f. Exp. Path.*, 1936, t. CLXXXII, p. 654.)

THIEBAUT. — Epreuves biologiques dans les ictères. (*Thèse de Paris*, 1932.)

THANNHAUSER et SCHABER. — Ueber die Beziehungen des Gleichgewichtes Cholesterin-Cholesterinester im Blute und Serum zur Leberfunktion. (*Klin. Wschr.*, 12 février 1926, p. 252.)

VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON. — Pathologie du Foie. (*Nouveau Traité de Méd.*, fasc. 16, Masson, 1928.)

WALLICH (R.). — Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme. (*Thèse Paris*, 1930.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13

CHAPITRE I.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DU MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL..	17
— Technique de dosage	19
— Synthèse du cholestérol	20
— Estérification du cholestérol	23
— Elimination du cholestérol	24

CHAPITRE II.

L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE EXPÉRIMENTALE	27
--	----

CHAPITRE III.

LE SYNDROME CHOLESTÉROLÉMIQUE DE LA GRANDE INSUFFISANCE HÉPATIQUE	33
— Ictères graves aigus	34
— Ictères graves subaigus	36
— Ictères graves secondaires	37

CHAPITRE IV.

LE SYNDROME CHOLESTÉROLÉMIQUE DANS L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE MINEURE	43
— Ictère catarrhal	44
— Ictères infectieux bénins	52
— Ictères toxiques	54
— Ictères par obstruction cholédocienne	55

CHAPITRE V.

LE SYNDROME CHOLESTÉROLÉMIQUE DANS LES CIRRHOSSES....	59
— Les cirrhoses mortelles	61
— Poussées régressives des cirrhoses	71
— Cirrhoses compensées	75
— Cirrhoses diverses	78

CHAPITRE VI.

COMPARAISON DES DIFFÉRENTES ÉPREUVES FONCTIONNELLES DU FOIE AVEC LA CHOLESTÉROLÉMIE	81
— La rétention pigmentaire	82
— La rétention saline	83
— Les protides sanguins	85
— Le fibrinogène sanguin	87
— L'urée sanguine	88
— La glycémie	89
— Les lipides totaux	90

CHAPITRE VII.

LA SIGNIFICATION DU TEST CHOLESTÉROLIQUE EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE	92
— Spécificité du test cholestérolique	94
— Sensibilité du test cholestérolique	97
— Valeur pronostique du test cholestérolique	102
— Affections aiguës	102
— Affections chroniques	104
CONCLUSIONS	107
BIBLIOGRAPHIE	109

